



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE CHIRURGICHE

E TECNOLOGIE AVANZATE "G.F. INGRASSIA"

DIPARTIMENTO DI FISICA E ASTRONOMIA

Scuola di Specializzazione in Fisica Medica

Direttore: Prof.ssa A.M. Gueli

Davide D'Urso

VALUTAZIONI FISICHE E CLINICHE IN RISONANZA MAGNETICA MULTIPARAMETRICA NELLO STUDIO DEL CARCINOMA PROSTATICO

Tesi di Specializzazione

Relatore Universitario: Prof. ***G. Politi***

Relatore Ospedaliero: Dott.ssa ***L.M. Valastro***

Correlatori: Dott. ***A. Garufi***

Dott. ***G. Russo***

ANNO ACCADEMICO 2014-2015

INDICE

Introduzione.....	1
1. La Risonanza Magnetica.....	4
1.1 Introduzione.....	4
1.2 L'imaging in Risonanza Magnetica.....	8
1.2.1 La fisica della Risonanza Magnetica	8
1.2.2 La generazione dell'immagine e il k-spazio.....	15
1.2.3 Acquisizioni pesate in T_1 e in T_2	18
1.2.4 Perfusione.....	22
1.2.5 Spettroscopia.....	24
1.2.6 Diffusione.....	29
1.3 Il ruolo dell'Esperto in Fisica Medica nell'imaging multiparametrico di Risonanza Magnetica.....	33
1.3.1 I controlli di qualità classici in Risonanza Magnetica	35
1.3.2 I controlli di qualità in diffusione	37
1.3.3 I controlli di qualità in spettroscopia.....	39
2. Il carcinoma prostatico e il ruolo della Risonanza Magnetica.....	43
2.1 Il carcinoma prostatico.....	43
2.1.1 La prostata e l'epidemiologia del carcinoma	43
2.1.2 Il percorso clinico del paziente.....	45
2.1.3 Il ruolo della Risonanza Magnetica e review letteraria.....	49

3. Risonanza Magnetica multiparametrica della prostata: controlli di qualità in diffusione e spettroscopia.....	54
3.1 Introduzione.....	54
3.2 Controlli di qualità.....	56
3.2.1 Validazione del parametro estratto dal PACS.....	57
3.2.2 Controlli di qualità in diffusione	62
3.2.3 Controlli di qualità in spettroscopia	66
 4. Risonanza Magnetica multiparametrica della prostata: analisi dei dati clinici.....	 74
4.1 Introduzione.....	74
4.2 Analisi dati.....	76
4.2.1 Confronto dato RM vs dato biopsia.....	78
4.2.2 Confronto PI-RADS score vs dato biopsia.....	84
4.2.3 Valutazione della diffusione	86
4.2.4 Valutazione della spettroscopia	90
 Conclusioni.....	 93
 Bibliografia.....	 97
 Ringraziamenti.....	 107

Introduzione

La Risonanza Magnetica è una tecnica di diagnostica clinica che fonda le sue origini sul fenomeno di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN). Con l'evoluzione tecnologica nel campo degli elaboratori elettronici e delle tecniche di magnetismo superconduttivo si è giunti ad utilizzare campi magnetici di intensità fino a 3T per le apparecchiature attualmente in commercio per scopi misti di diagnostica e ricerca. L'aumento dell'intensità del campo magnetico statico della risonanza porta ad un netto miglioramento del rapporto segnale/rumore (SNR) con un miglioramento nella risoluzione spaziale dell'immagine. In ambito oncologico l'imaging di Risonanza Magnetica (RM) riveste un ruolo cruciale nella identificazione e stadiazione della patologia tumorale, nella verifica dei trattamenti farmacologici, chemioterapici e/o radioterapici e nel follow up del paziente. La possibilità di ottenere immagini di tipo anatomico ad alta risoluzione spaziale e di contrasto, ma anche contemporaneamente informazioni sui processi metabolici, è una caratteristica unica di questa tecnica. Questo è un vantaggio rispetto alla tomografia computerizzata (TC) che fornisce solo diagnosi sulla morfologia dei tessuti o alla tomografia ad emissione di positroni (PET) che invece permette di ottenere immagini funzionali del corpo umano. Inoltre la RM è una tecnica di imaging che sfrutta radiazioni non ionizzanti e quindi priva completamente di effetti stocastici dovuti all'utilizzo di radiazioni ionizzanti.

Nell'ambito oncologico, la RM multiparametrica riveste un ruolo importante per la diagnosi del tumore alla prostata combinando diverse metodiche: immagini pesate in T₂, immagini pesate in diffusione (DWI), acquisizione mediante mezzo di contrasto (perfusion) e spettroscopia nucleare. Questa combinazione si è rivelata un potente mezzo per migliorare la performance della RM nella identificazione dei tumori prostatici [1] e sebbene sia già chiara l'importanza

della RM nella diagnosi del carcinoma della prostata sono ancora molti gli studi in atto per fornire dei dati più precisi nell'identificazione univoca di parametri di imaging da utilizzare nella pratica clinica.

A tale scopo, presso l'A.O.E. Cannizzaro di Catania, è nata una collaborazione tra l'U.O.S. di Fisica Sanitaria e l'U.O.C. di Diagnostica per Immagini per uno studio dettagliato di analisi di immagini provenienti da esami RM della prostata, da pazienti provenienti dall'U.O.C. di Urologia del medesimo presidio ospedaliero. I pazienti con un sospetto clinico di tumore della prostata sono stati sottoposti ad una prima biopsia prostatica e, successivamente, all'indagine di RM, per fornire anche informazioni sull'eventuale esecuzione di una seconda biopsia prostatica più mirata nelle zone dichiarate come sospette dalla RM. I casi sono stati acquisiti nel periodo che è andato dal gennaio 2013 al dicembre 2015 per un totale di circa 200 pazienti. L'apparecchiatura utilizzata per l'indagine RM è stata una Philips Achieva con un'intensità di campo magnetico di 3T.

Il ruolo naturale dell'Esperto in Fisica Medica impone una stima di tutti quei bias che possono inficiare la qualità dell'immagine. L'assicurazione di qualità standard in RM dovrebbe sicuramente essere integrata laddove esista un utilizzo clinico multiparametrico con delle metodiche come la diffusione e la spettroscopia. Uno degli obiettivi è stato quindi quello di integrare un programma di controlli di qualità in diffusione ed in spettroscopia, per valutare la riproducibilità del dato clinico. L'utilizzo di queste acquisizioni senza dei controlli di qualità potrebbe portare delle imprecisioni nelle valutazioni del clinico. Inoltre non esistono dei protocolli internazionali per controlli di qualità in diffusione e in spettroscopia, quindi queste misure possono essere di spunto per l'implementazione di futuri programmi standardizzati e riconosciuti di assicurazione di qualità.

Il secondo passaggio dell'Esperto in Fisica Medica è stato quello di supportare il gruppo multidisciplinare nell'interpretazione del dato diagnostico.

È stato creato un database per tutti i pazienti con informazioni anagrafiche, diagnosi complessiva del Radiologo dalla RM e singole valutazioni per le

diverse tecniche dell'acquisizione multiparametrica. Questi dati sono stati poi incrociati con il risultato della biopsia prostatica, proveniente dalla U.O.C di Anatomia Patologica, per effettuare un confronto tra diagnosi di imaging e responso della biopsia. L'obiettivo dello studio è stato quello di effettuare un'analisi statistica tra parametri di imaging e dato della biopsia prostatica per valutare l'efficacia diagnostica della metodica della RM multiparametrica.

L'elaborato di tesi è stato così impostato: nel primo capitolo è stata trattata la RM con particolare descrizione delle metodiche oggetto dell'indagine multiparametrica nel carcinoma della prostata e del ruolo dell'Esperto in Fisica Medica in questo settore; nel secondo capitolo è stato approfondito il tema del carcinoma della prostata, identificando il ruolo della RM; nel terzo capitolo sono stati esposti i protocolli di controlli di qualità in diffusione ed in spettroscopia con relativa analisi dei dati. Infine l'ultimo capitolo è stato riservato all'analisi del dato clinico confrontando l'esito della RM con quello della biopsia prostatica ed ad una quantificazione del dato della diffusione e della spettroscopia.

La seguente tesi conferma pertanto la poliedricità dell'Esperto in Fisica Medica all'interno di una struttura sanitaria. La sua figura non si deve fermare all'importante programma per la garanzia della qualità in tutte le procedure radiologiche ma deve anche garantire una fattiva collaborazione in tutte le attività di ricerca correlate all'attività clinica dei reparti interessati dal suo ruolo, come la Radioterapia, la Medicina Nucleare, e, in questo caso, la Radiologia. Il background culturale dell'Esperto in Fisica Medica nel campo scientifico e statistico è importante in un team multidisciplinare di ricerca in ambito clinico e questo lavoro ne è un esempio.

1. La Risonanza Magnetica

1.1 Introduzione

La Risonanza Magnetica è una metodica che ha fatto la sua comparsa nel campo della diagnostica medica solamente negli ultimi 40 anni. Nel recente periodo ha conosciuto importanti sviluppi tecnologici che hanno migliorato questa tecnica ampliandone le possibilità di utilizzo sia in ambito clinico che di ricerca. Un upgrade decisivo è stato quello di potere sfruttare i diversi metodi di scansione, da acquisizioni anatomiche standard a tecniche con mezzo di contrasto e spettroscopiche. La combinazione di queste informazioni rende più completo il quadro clinico ed aumenta il successo della diagnosi del medico.

La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) è un fenomeno fisico che può avvenire con i nuclei di alcuni elementi presenti in natura con numero dispari di protoni e/o neutroni, come ad esempio ^1H , ^{31}P , ^{13}C o ^{23}Na . Questi nuclei sono dotati di spin intrinseco e possono subire il fenomeno se immersi in un campo magnetico statico (B_0) ed esposti ad un secondo campo magnetico oscillante generato da una radiofrequenza (RF) [2]. Un segnale di RM è pertanto un fenomeno fisico macroscopico, ma ha la sua origine come somma di comportamenti microscopici di tutti i nuclei coinvolti dal fenomeno. Tutti i nuclei citati in precedenza sono presenti nel tessuto biologico ma quasi tutti i sistemi RM in funzione producono immagini sfruttando solamente il segnale del nucleo di idrogeno, poiché è l'elemento più abbondante nel corpo umano (con una concentrazione nei tessuti di circa 10^9 atomi/mm³) e quindi produce il segnale più intenso. I campi magnetici statici usati in ambito clinico variano da 0,5T a 1,5T, mentre campi di ulteriore intensità (3T e superiori) vengono usati ancora prevalentemente in ambito di ricerca e sono regolamentati da parametri ed ordinamenti legislativi specifici. La formazione del segnale di RM è dovuta all'applicazione del secondo campo magnetico oscillante, dell'ordine di qualche

Gauss, generato da una RF. Utilizzando questo principio fisico si sono sviluppate apparecchiature come quella in figura 1.1, che rappresentano uno strumento fondamentale nella diagnosi radiologica.

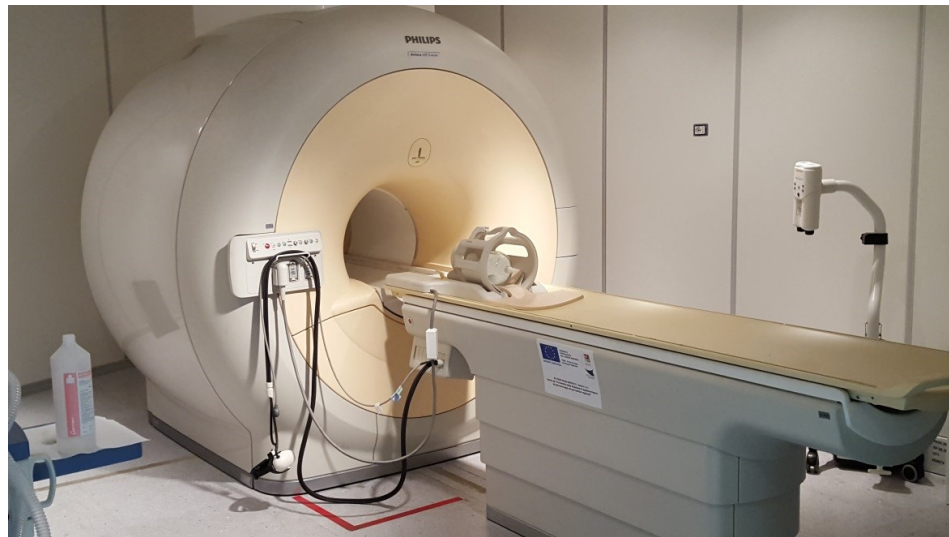


Figura 1.1 La RM 3T è lo strumento odierno più potente a disposizione dei clinici nella diagnostica mediante questa metodica.

L'utilizzo clinico della RM è diventato sempre più determinante nello studio di determinate regioni anatomiche, come il sistema nervoso centrale (SNC), l'apparato cardiovascolare e le articolazioni. Inoltre sfruttando le funzioni multiparametriche di questa metodica, l'applicazione clinica si è recentemente ampliata anche al campo dell'oncologia, in particolare nello studio di alcune patologie come il carcinoma della mammella e della prostata.

Nel caso del SNC l'imaging RM si è dimostrato estremamente efficace nello studio della patologia degenerativa e infiammatoria (ad esempio l'AIDS [3] o demielinizzazione nervosa [4]) oltre a fornire una buona definizione anatomica delle varie strutture nervose grazie all'elevato potere di contrasto tra i tessuti molli, combinato con l'assenza del segnale dovuto alle ossa del cranio.

Nell'ambito dell'apparato cardiovascolare l'imaging RM consente non solo uno studio anatomico molto preciso, ma anche uno studio dinamico funzionale confermando le molteplici capacità di questa metodica. L'esame viene prescritto per valutare malformazioni e tumori cardiaci o per studi cardiaci successivi ad un infarto [5].

Nelle valutazioni delle strutture articolari, come ad esempio i menischi e le componenti legamentose, l'imaging RM si pone in una condizione di vantaggio o addirittura di unica scelta di elezione per l'elevata risoluzione di contrasto, aumentata anche con l'introduzione di sostanze paramagnetiche come il gadolinio. Nella medicina sportiva è l'esame più frequente in caso di traumi e lesioni da sovraccarico di tendini ed ossa.

Nel campo oncologico l'imaging RM ha una importante espressione nello studio dell'adenocarcinoma prostatico, oggetto di questa tesi di specializzazione e il cui studio verrà esposto in maniera articolata. Un altro settore emergente è la spettroscopia con RM nella diagnosi del tumore alla mammella [6]. La tecnica spettroscopica si basa sull'analisi di determinati voxel di tessuto mammario. Le variazioni in aumento della concentrazione dei metaboliti cellulari basati sulla colina, sostanza presente nell'organismo, sono state correlate con la trasformazione del tessuto sano della mammella in tessuto neoplastico. Questa procedura è stata dimostrata come coadiuvante delle altre tecniche di indagine radiologica per aumentare la specificità¹ nel differenziare tumori benigni e maligni, ma anche potenzialmente utile per monitorare l'efficacia del trattamento chemioterapico del tumore alla mammella, nell'ambito di uno studio combinato con la PET [7]. La spettroscopia è comunque una tecnica già utilizzata anche in altri contesti clinici, come quello cerebrale, epatico e muscolare. In figura 1.2 è rappresentato un esempio di spettro proveniente da un'analisi cerebrale.

¹ In medicina la *specificità* è la capacità di un test di individuare i soggetti sani.

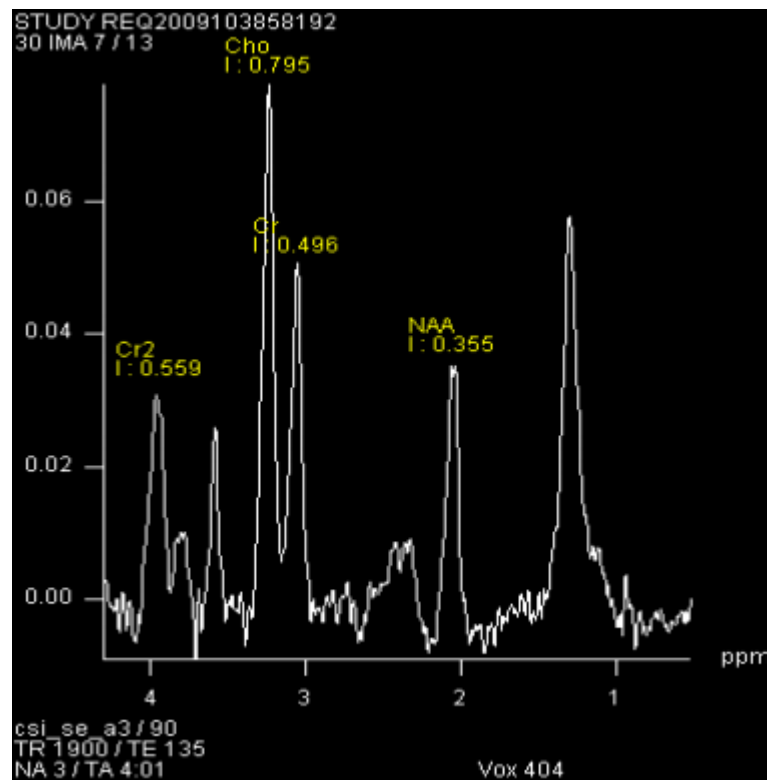


Figura 1.2 Spettroscopia RM del distretto cerebrale. Si notano i picchi dovuti ai diversi metaboliti presenti nel voxel selezionato. Nella figura vi sono presenti i picchi di colina, citrato ed N-acetil-aspartato (NAA).

1.2 L'imaging in Risonanza Magnetica

1.2.1 La fisica della Risonanza Magnetica

Il principio fisico della RM consiste nel moto di precessione dei nuclei dotati di spin intrinseci intorno al campo magnetico statico B_0 , e nel rilevamento delle variazioni di magnetizzazione quando tali nuclei sono sottoposti all'effetto di un'onda elettromagnetica.

Quando dei nuclei atomici, dotati di momento magnetico di spin definito da $\mu_n = \gamma_n m_s$, con γ_n fattore giromagnetico del nucleo e m_s momento angolare di spin, vengono posti all'interno di un campo statico B_0 , essi assumono un'orientazione che dipende dall'intensità e dal verso del campo magnetico introdotto. In particolare, un nucleo di spin 1/2 come l'idrogeno, posto in un campo magnetico statico può assumere due diverse orientazioni, parallela o antiparallela, rispetto al verso di B_0 (figura 1.3).

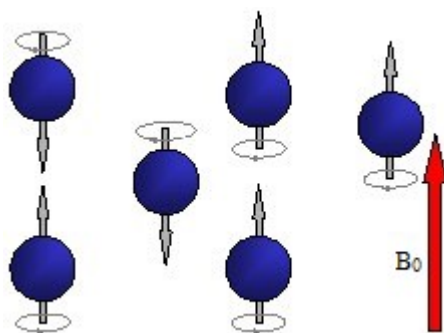


Figura 1.3 Nuclei di idrogeno orientati secondo il campo magnetico statico B_0 . L'orientamento può essere parallelo o antiparallelo al campo con una distribuzione che segue la statistica di Boltzmann.

L'effetto risultante è la creazione di un vettore macroscopico di magnetizzazione M di modulo diverso da zero, direzione e verso parallelo rispetto a B_0 , perché, secondo la statistica di Boltzmann, quello è lo stato energetico più popolato. Questa statistica, come noto, esprime l'andamento del rapporto tra le popolazioni di particelle allo stato fondamentale (N_0) e quello eccitato (N_e) in funzione della

temperatura [8]. A temperatura ambiente il numero di nuclei con spin parallelo supera quelli con spin antiparallelo. Tale andamento è di tipo esponenziale ed è espresso dalla seguente relazione, dove compare la costante di Boltzmann K ($1,380 \cdot 10^{-23} \frac{J}{K}$), l'energia dei nuclei, e la temperatura T :

$$\frac{N_0}{N_e} = e^{\frac{\Delta E}{KT}} \quad (1.1)$$

Dall'equazione 1.1 all'aumentare della temperatura diminuisce la differenza di popolazione tra i due stati. Inoltre i singoli momenti magnetici nucleari cominciano a ruotare attorno a B_0 descrivendo un moto di precessione come in figura 1.3.

La frequenza di risonanza con cui i protoni ruotano attorno al campo magnetico statico è detta frequenza di precessione di Larmor [9] e dipende dal tipo di nucleo e dall'intensità di B_0 . Nel caso dell'imaging clinico queste frequenze sono dell'ordine di 42,6 MHz per ogni Tesla di campo magnetico statico. In tali condizioni inoltre la componente della magnetizzazione trasversale alla direzione di B_0 è nulla perché a causa della diversa fase di precessione le componenti trasverse dei singoli nuclei sono sparpagliate casualmente nel piano. Lo stato di equilibrio dei nuclei immersi in un campo statico B_0 cambia introducendo delle onde elettromagnetiche la cui frequenza sia uguale a quella di precessione di Larmor. In queste condizioni si verifica il fenomeno di risonanza con passaggio di energia dalla radiazione elettromagnetica ai nuclei. Viste le frequenze dell'imaging dell'ordine dei MHz, l'impulso elettromagnetico di alcuni microsecondi sarà dell'ordine della RF. La RF è introdotta mediante un campo magnetico B_1 rotante in un piano ortogonale a B_0 , ed è di intensità molto inferiore rispetto a B_0 , ovvero di qualche Gauss. L'effetto della RF sarà quello di creare una precessione dei nuclei anche attorno a B_1 sincronizzando le fasi di precessione sui due piani. In aggiunta la popolazione di nuclei nello stato eccitato aumenterà a causa della RF. Il vettore di magnetizzazione macroscopica M tenderà a perdere la condizione di parallelismo con B_0 avvicinandosi verso il piano trasverso su cui è stata generata la RF (figura 1.4).

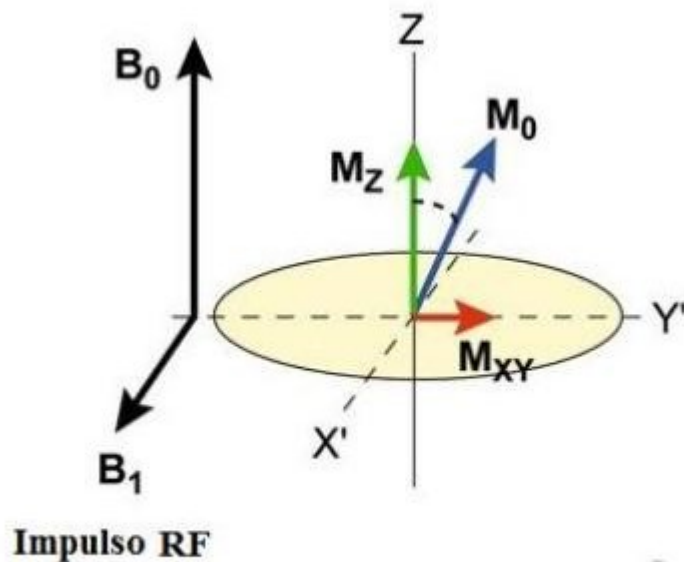


Figura 1.4 Il vettore magnetizzazione macroscopica M_0 tende a spostarsi sul piano $X'Y'$ a causa dell'effetto della RF applicata e del conseguente B_1 oscillante.

La durata dell'applicazione dell'impulso a RF determina l'entità della rotazione ottenuta dal vettore M . Se il tempo trascorso è sufficiente per produrre una rotazione di 90° o 180° si parla di impulso a 90° o 180° . L'impulso a 90° è quello che produce l'equivalenza tra le popolazioni di nuclei nei due livelli energetici, annullando quindi completamente la componente longitudinale a B_0 (figura 1.5).

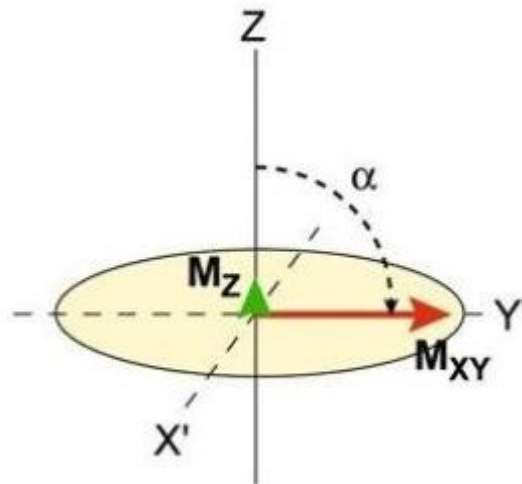


Figura 1.5 Nel caso di impulso RF a 90° le due popolazioni di nuclei si equivalgono annullando la componente parallela a quella antiparallela a B_0 . L'effetto è quello di ottenere una risultante del vettore magnetizzazione M interamente sul piano $X'Y'$.

L'energia acquisita dai nuclei nella fase di eccitazione viene riemessa durante il rilassamento sotto forma di onde elettromagnetiche che costituiscono il segnale di risonanza. Il segnale ha ampiezza, durata e conformazione che dipendono da vari parametri intrinseci della struttura in esame. I parametri più importanti sono: la densità protonica ρ e i tempi di rilassamento T_1 e T_2 . Esistono anche altri fattori che influiscono sul fenomeno come il chemical shift ed il Free Induction Decay (FID). Ecco una breve descrizione dei singoli parametri:

- *Densità protonica ρ* : numero dei protoni risonanti per unità di volume di tessuto. All'aumentare di tale valore, tenendo costanti gli altri parametri, aumenta l'intensità del segnale. Il ruolo di questo fattore è analogo a quello della densità elettronica nella tomografia computerizzata con la precisazione che la dipendenza dall'intensità del segnale è modulata dai valori dei tempi di rilassamento.
- *Tempo di rilassamento spin-reticolo T_1* : T_1 è definito come il tempo necessario per cambiare il valore della componente longitudinale del

vettore magnetizzazione di un fattore e . T_1 è infatti noto anche come “tempo di rilassamento longitudinale” ed è una costante di tempo caratteristica per ogni tessuto o struttura in esame ed è pari al tempo necessario al vettore magnetizzazione per portarsi al 63% del suo valore di equilibrio. Nei tessuti biologici i valori di T_1 , che dipendono anche dal campo magnetico B_0 , oscillano tra centinaia di millisecondi a qualche secondo.

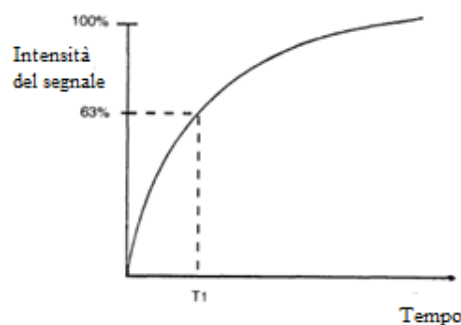


Figura 1.6 Andamento della magnetizzazione longitudinale con costante di tempo T_1 .

- *Tempo di rilassamento spin-spin T_2* : T_2 è definito come il tempo necessario al ritorno in equilibrio del vettore di magnetizzazione trasversa. E' noto anche come “tempo di rilassamento trasversale” ed indica il tempo necessario per ridurre del 37% il valore assunto dalla magnetizzazione trasversale dopo il fenomeno di risonanza. Nei tessuti biologici T_2 ha valori compresi nell'ordine di decine o centinaia di millisecondi.

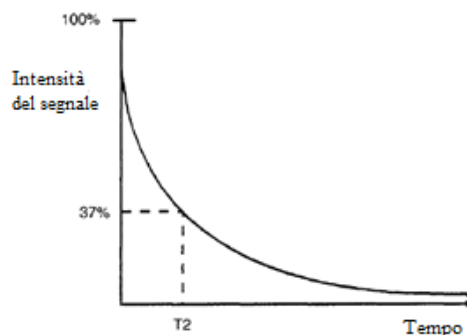


Figura 1.7 Andamento della magnetizzazione trasversa con costante di tempo T_2 .

- *Chemical shift*: il chemical shift di un nucleo è la variazione relativa della frequenza di risonanza del nucleo rispetto ad una frequenza presa come riferimento. Tale variazione è riportata in parti per milione (ppm), si identifica con il simbolo δ ed è di cruciale importanza nella tecnica spettroscopica che verrà affrontata successivamente in maniera approfondita.
- *Free Induction Decay (FID)*: L'eccitazione attraverso l'impulso a RF produce un segnale che è un'eco dell'impulso iniziale. Il segnale presenta un'ampiezza massima al momento dell'emissione dell'impulso che è ridotta dalle disomogeneità del campo magnetico, tali da avere dei valori diversi da B_0 in alcuni punti dello spazio. Questo segnale è proprio il Free Induction Decay. Le RM sono dotate di una bobina ricevente che rileva il segnale FID che risulta essere un'oscillazione smorzata che tende a zero in maniera quasi esponenziale.

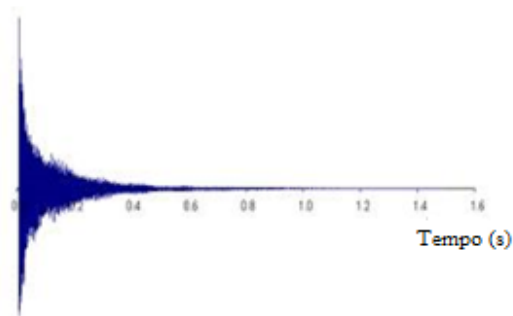


Figura 1.8 Segnale di FID in funzione del tempo. L'andamento di decrescita verso zero è molto rapido nel tempo.

L'informazione utilizzata per la ricostruzione dell'immagine RM è dovuta alla conversione del segnale di RMN per mezzo della trasformata di Fourier. Le diverse tecniche di acquisizione si ottengono da una combinazione di tutti i parametri che dipendono dalla formazione del segnale e dalla sua successiva conversione. Nella materia biologica la densità protonica è pressoché simile nel tessuto sano e in quello malato mentre sono diversi i tempi T_1 e T_2 quindi il contrasto dell'immagine è determinato dalla differenza tra questi tempi. Esistono molteplici metodiche di sequenze di impulsi oltre a quelle pesate in T_1 e T_2 , come la tecnica di perfusione, la diffusione e la spettroscopia.

La combinazione di queste tecniche è propedeutica al miglioramento dell'informazione clinica. Ad esempio, nel caso del carcinoma della prostata, le immagini ottenute mediante tecnica pesata in T_2 sono sensibili, ma mancano di specificità in quanto non permettono di distinguere adeguatamente tra iperplasia prostatica benigna e tumore. E' stato infatti dimostrato che le immagini in T_2 hanno una specificità del 43% ed una sensibilità² dell'85% per la diagnosi di tumori non palpabili situati nella zona ghiandolare posteriore [10]. Vi è quindi necessità di migliorare le immagini pesate in T_2 con altre metodologie di imaging. Pertanto è stata sviluppata l'acquisizione di un immagine relativa alla

² In medicina la *sensibilità* è la capacità di un test di individuare i soggetti malati.

“diffusività apparente”, con evidenze in letteratura dell'utilizzo del coefficiente di diffusione apparente (ADC) per differenziare tra struttura sana e tumorale [11].

1.2.2 La generazione dell'immagine e il k-spazio

La generazione delle immagini in RM avviene attraverso la ripetuta acquisizione di segnali provenienti dal corpo e l'opportuna modulazione delle bobine di gradiente. Ciò comporta che ogni voxel dell'immagine abbia una frequenza e/o una fase diversa rispetto a tutti gli altri, in modo tale da separare i segnali provenienti da una singola zona.

L'imaging avviene attraverso tre gradienti separati dovuti all'applicazione dei campi oscillanti:

- *Gradiente di selezione della sezione*, che consiste nella scomposizione del volume campione in slice di spessore desiderato. L'effetto del gradiente è quello di modificare il campo magnetico complessivo e, conseguentemente, la frequenza di Larmor nella fetta eccitata. Sapendo in quale area del volume è stato applicato il gradiente e misurando il segnale di ritorno è possibile assegnare al segnale una posizione nel campione. Lo spessore della slice è inversamente proporzionale all'intensità del gradiente di selezione e direttamente proporzionale al range di frequenza dell'impulso.
- *Gradiente di codifica in frequenza*, che avviene applicando un gradiente dopo l'impulso a RF e durante l'acquisizione del segnale emesso lungo uno dei due assi ortogonali alla sezione (per fissare le idee ci riferiremo alla direzione x). Il segnale acquisito è la somma di segnali a frequenze diverse, le quali possono essere ottenute tramite la trasformata di Fourier. Con la corrispondenza di ogni frequenza ad una posizione spaziale, si ottiene una localizzazione in una dimensione. Per localizzare gli spin

anche nella seconda direzione ortogonale (y), è necessario utilizzare la codifica di fase.

- *Gradiente di codifica in fase*, che avviene applicando il gradiente lungo y dopo l'impulso a RF ma prima dell'acquisizione. Si ottiene uno shift delle fasi lungo y. Per acquisire informazioni spaziali e dunque ottenere un campionamento significativo lungo la direzione della fase è necessario che la sequenza venga ripetuta un certo numero di volte.

Come già accennato, l'utilizzo dell'analisi di Fourier è di fondamentale importanza per elaborare il segnale. Lo spazio ottenuto dalla conversione di ogni singolo voxel dal dominio delle frequenze a quello delle posizioni è detto k-spazio. Il k-spazio è una rappresentazione bidimensionale di tutte le posizioni della slice al variare dell'ampiezza del gradiente di fase. Il tempo trascorso tra l'erogazione dell'impulso e il picco di segnale eco è detto tempo di eco (T_E). I segnali eco sono acquisiti sotto gradiente (frequency encoding). Ogni volta che si ripete la sequenza dopo un tempo di ripetizione (T_R) si acquisisce un nuovo eco con un gradiente di codifica di fase diverso. Alla fine dell'acquisizione il k-spazio risulta tutto riempito ed attraverso una trasformata di Fourier bidimensionale si ottiene l'immagine (figura 1.9).

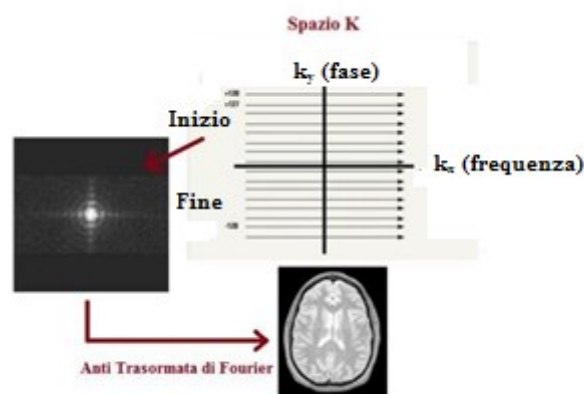


Figura 1.9 Alla fine dell'acquisizione di tutti i segnali di eco risulta riempito il k-spazio. Lo spazio k risulta costituito da frequenze spaziali, quindi è necessaria un'antitrasformata di Fourier per ottenere l'immagine nello spazio.

Dal punto di vista matematico il k-spazio è il dominio della trasformata di Fourier dell'immagine di RM che si vuole ottenere. Il k è il numero d'onda $k=2\pi/\lambda$ con λ lunghezza d'onda, ed essendo un vettore esso ha tre componenti nello spazio, ovvero k_x , k_y e k_z . Le immagini possono essere decomposte nelle somme di onde seno e coseno con differente frequenza ed orientazione. Il k-spazio consiste nell'insieme dei coefficienti che costituiscono il fattore peso di queste onde seno e coseno. Le coordinate del k-spazio si esprimono in cicli per unità di lunghezza. La distanza dei punti dal centro del k-spazio determina la frequenza delle linee ripetute: in particolare la frequenza cresce all'aumentare della distanza dal centro del k-spazio; quindi ne segue che il centro del k-spazio contiene informazioni più grossolane sulla struttura dell'immagine ed in particolare sull'intensità del segnale, mentre le regioni più lontane codificano i dettagli, prevalentemente i margini delle strutture. La transizione dalle informazioni grossolane ai dettagli è graduale dal centro del k-spazio ai suoi estremi. Talvolta può essere utile non acquisire tutto il k-spazio ma anche solo la metà di esso, riducendo il tempo di acquisizione dei dati. Ad esempio, applicando il metodo "Half Fourier" vengono acquisiti solamente i segnali che riempiono la parte positiva del k-spazio e le righe più centrali della metà negativa.

Per ricostruire le immagini RM viene utilizzata l'operazione della trasformata discreta di Fourier (DFT) piuttosto che una continua [12]. Questo perché i dati memorizzati nel k-spazio sono discreti. La DFT e la sua inversa sono definite come una serie matematica in cui il numero di termini corrisponde al numero dei campioni della curva da trasformare. I termini della serie sono sommati per calcolare il valore di un pixel nell'immagine finale RM. La trasformata di Fourier veloce (FFT) è un algoritmo ormai riconosciuto come il più efficiente per il calcolo della DFT, ed è quello implementato in tutte le apparecchiature di RM. Una DFT bidimensionale ricostruisce un'immagine 2D dal k-spazio. La DFT a 2D è implementata come tante FFT separate, una per ogni riga del k-spazio, su cui vengono poi calcolate le FFT lungo le colonne, tante quante le

colonne del k-spazio. Per cui, ad esempio, se il k-spazio contiene 256 righe e 256 colonne, la ricostruzione dell'immagine richiede in tutto 512 FFT. La trasformata di Fourier volumetrica (3D) è un'estensione della DFT.

1.2.3 Acquisizioni pesate in T_1 e in T_2

Le tecniche di imaging radiologico e medico-nucleare più diffuse permettono di ottenere informazioni da una sola grandezza fisica: ad esempio, l'attenuazione dei raggi X in TC ed in diagnostica tradizionale, o la concentrazione del tracciante radioattivo in Medicina Nucleare. La tecnica di imaging in RM invece produce immagini sfruttando diverse grandezze fisiche, a seconda del tipo di sequenza di eccitazione utilizzata.

Affinché una patologia o, più in generale, un qualsiasi tessuto risulti visibile, è necessario che ci sia contrasto ("weighting"), ovvero una differenza di intensità di segnale tra la struttura di interesse e i tessuti adiacenti.

Le sequenze RM sono un insieme di impulsi di RF che danno la possibilità di ottenere immagini dipendenti dal T_1 o dal T_2 . Nel caso delle acquisizioni pesate in T_1 , si impostano T_R e T_E molto brevi (rispettivamente minore di 500 ms e minore di 30 ms) in modo da ottenere un T_E molto minore del T_2 nel tessuto e minore del T_R . In questa condizione l'equazione del segnale prodotto S (1.2) si potrà approssimare alla (1.3):

$$S = \rho \cdot e^{-\frac{T_E}{T_2}} (1 - 2e^{-\frac{T_R - T_E}{T_1}} + e^{-\frac{T_R}{T_1}}) \quad (1.2)$$

$$S = \rho \cdot (1 - e^{-\frac{T_R}{T_1}}) \quad (1.3)$$

Al contrario, nel caso delle acquisizioni pesate in T_2 vi è sia un T_R molto lungo (maggiore di 1500 ms) che un T_E lungo (maggiore di 80 ms) in modo da approssimare la (1.2) alla (1.4):

$$S = \rho \cdot (e^{-\frac{T_E}{T_2}}) \quad (1.4)$$

Le sequenze reali sono determinate da compromessi sui parametri per cui la dipendenza dalla densità protonica ρ , da T_1 e da T_2 è sempre presente ma con scelte diverse a seconda che si voglia esaltare un contrasto rispetto ad un altro.

La sequenza pesata in T_1 è detta di tipo Partial Saturation, in quanto formata da una serie di impulsi RF di 90° ad intervalli di tempo regolari, ciascuno della durata sufficiente per ruotare i momenti magnetici dei protoni di 90° .

La sequenza pesata in T_2 è detta di tipo Spin-Echo; in essa vengono applicati due impulsi RF, uno a 90° ed uno a 180° . Il primo impulso a 90° ruota tutta la magnetizzazione nel piano trasverso rispetto al campo magnetico applicato, e produce un segnale FID che tende a zero con la costante di tempo T_2 . Applicando dopo un certo intervallo di tempo di eco $T_E/2$ un impulso a 180° , il verso in cui gli spin precedono cambia. Visto che ogni spin si trova immerso nello stesso campo magnetico precedente, esso tenderà a ritornare alla posizione iniziale con la stessa velocità di prima, causando un “riavvolgimento” delle fasi ed una nuova acquisizione della coerenza da parte del segnale.

I segnali RM formano un’immagine in cui le tonalità di grigio dei tessuti rappresentati sono tanto più chiare quanto più intenso è il segnale emesso da essi. Ad esempio il tessuto adiposo ha un T_1 breve a differenza dell’acqua quindi se si vuole esaltare questo contrasto si deve utilizzare una pesatura in T_1 . Il T_2 elevato è invece caratteristico di molecole di piccole dimensioni, mentre le molecole più grandi come l’acqua hanno un T_2 molto più breve.

Un esempio di come la pesatura scelta modifichi un’immagine dell’encefalo è visibile in figura 1.10.

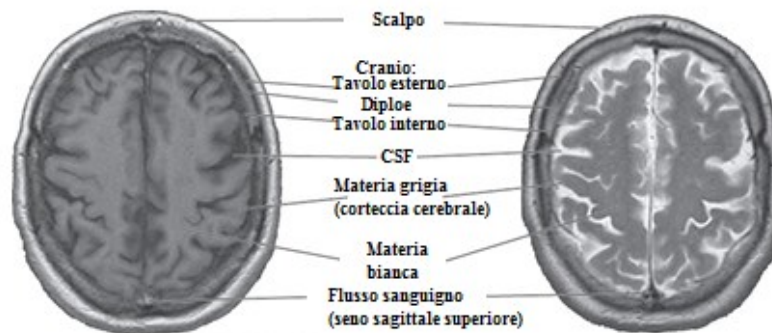


Figura 1.10 Immagini RM cerebrali con acquisizione in T_1 a sinistra e T_2 a destra. In T_1 la sostanza bianca è più chiara della grigia e il liquor appare scuro. In T_2 invece la sostanza bianca è più scura della grigia e il liquor è chiaro. In entrambe le sequenze l'osso appare scuro perché contiene pochi atomi di idrogeno.

Un altro esempio di come la pesatura della sequenza esalti diversi particolari anatomici è evidente nel caso della prostata (figure 1.11-1.12). L'anatomia della prostata, così come descritta da McNeal nel 1981 [13], si compone di 4 zone, la cui individuazione è fondamentale perché nel 70% dei casi l'origine dell'adenocarcinoma è sito nella porzione periferica [14], con tipica localizzazione posteriore. Le sequenze di RM pesate in T_2 costituiscono la metodica ideale per lo studio dell'architettura interna della prostata come si può evincere dalla figura 1.11. Nelle sequenze pesate in T_1 invece la suddivisione in zone non è possibile e la prostata appare omogeneamente di basso segnale, nonostante questa tecnica viene anch'essa utilizzata per evidenziare eventuali fenomeni emorragici post-biopsia (figura 1.12).

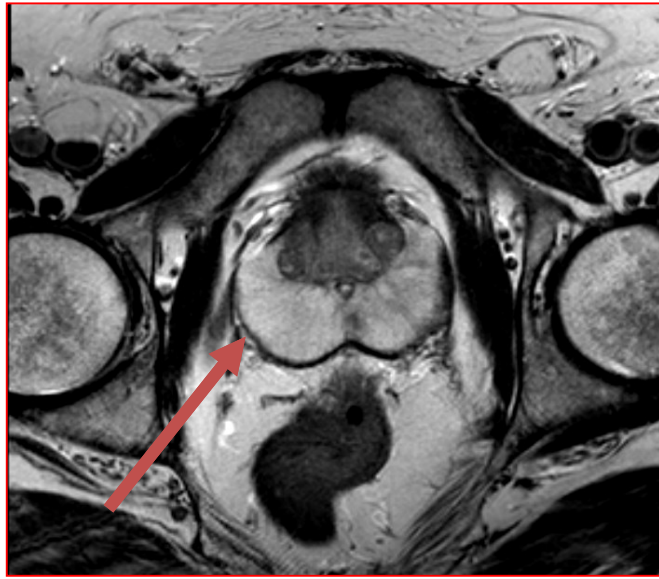


Figura 1.11 Anatomia della prostata individuata tramite una sequenza di acquisizione in T₂. È possibile individuare tramite la freccia rossa la regione periferica in basso, dove si forma la maggioranza dei tumori alla prostata.

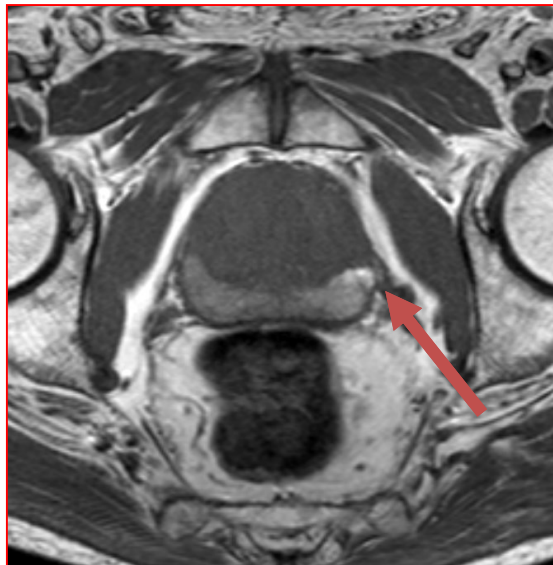


Figura 1.12 Sequenza in T₁ dove è possibile individuare eventuali ematomi post esame biotico, come evidenziato dalla freccia rossa che indica la zona più chiara, dove si trova l'ematoma.

Nell'imaging RM della prostata la sequenza in T₂ è essenziale per ottenere una corretta differenziazione tra la regione periferica e quella centrale-transizionale, che si basa esclusivamente su una lieve differenza in termini di contenuto acquoso. I limiti che conducono alla necessità di integrare la sequenza in T₂ con tecniche multiparametriche di acquisizione sono la difficoltà di identificazione di lesioni uniche in zona transizionale, la sottostima di forme multicentriche, la scarsa specificità nella caratterizzazione e la non riconoscibilità di recidive.

1.2.4 Perfusion

L'imaging di perfusione permette di studiare il passaggio transiente di un bolo di mezzo di contrasto mediante una scansione dinamica rapida. Durante i primi anni di applicazione della RM si pensava che questa tecnica non avrebbe avuto bisogno di mezzi di contrasto artificiali, grazie all'elevato contrasto intrinseco della metodica. I mezzi di contrasto paramagnetici più utilizzati nella pratica clinica sono basati sul gadolinio. Sono dette paramagnetiche quelle sostanze che, essendo dotate di elettroni spaiati, presentano suscettibilità magnetica positiva. Il gadolinio spesso viene legato ad agenti chelanti per neutralizzare l'effetto tossico degli ioni liberi.

Il meccanismo di azione dei mezzi di contrasto in RM è quello di influenzare la densità protonica o i tempi di rilassamento. I mezzi di contrasto basati sul gadolinio abbreviano sia T₁ che T₂ con effetto preponderante sul T₁ a basse dosi di mezzo di contrasto e sul T₂ a dosi più alte. Nell'esame della prostata si sfrutta l'accorciamento del T₁ secondo l'equazione di Solomon-Bloembergen [15]:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{10}} + r_1[Gd] \quad (1.5)$$

In questa equazione T₁₀ rappresenta il T₁ prima dell'iniezione del contrasto, T₁ quello dopo l'iniezione e r₁ il coefficiente di rilassamento molecolare (misurato in mmol⁻¹s⁻¹), che dipende dalla concentrazione di gadolinio nei tessuti.

Lo studio dinamico della prostata si basa sulla valutazione della neo angiogenesi del tumore con un aumento del segnale T₁ del tessuto neoplastico per maggiore

accumulo di mezzo di contrasto nello spazio extra-cellulare rispetto al tessuto sano (figura 1.13).

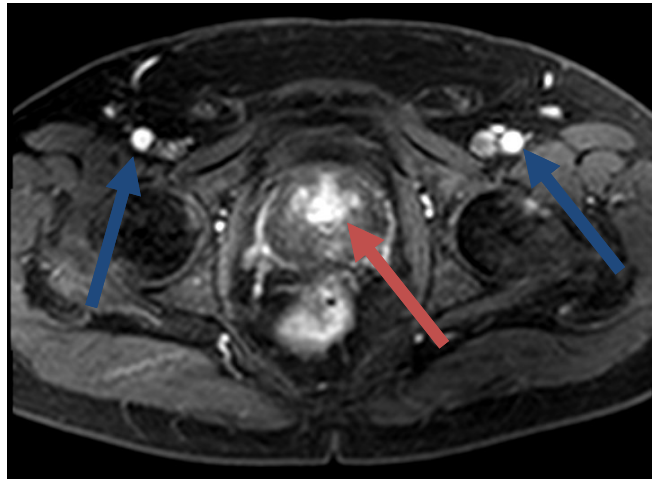


Figura 1.13 Acquisizione in perfusione assiale durante la somministrazione del mezzo di contrasto paramagnetico mediante iniettore automatico (25 fasi – 3 minuti). Le zone più chiare sono quelle che prendono maggiore contrasto: al centro della prostata, indicata dalla freccia rossa, si trova un maggiore accumulo dovuto a tessuto neoplastico; le frecce blu invece indicano i vasi linfonodali, anch'essi caratterizzati da un accumulo di sostanza paramagnetica di contrasto.

Lo studio dinamico di perfusione ha una sua interpretazione semi quantitativa attraverso le curve dell'intensità del segnale in funzione del tempo. Una prima classificazione è stata effettuata tramite i diversi comportamenti della curva dopo aver raggiunto il picco di massima intensità (figura 1.14). Se il plateau post-picco presenta un progressivo aumento del segnale il comportamento è di tipo benigno; se invece il plateau si mantiene costante nel tempo allora la situazione è indeterminata; se infine il plateau è caratterizzato da un suo wash-out rate, ovvero di perdita di presa di contrasto nel tempo, è sintomatico di una lesione neoplastica. Uno degli scopi della collaborazione dell'Esperto in Fisica Medica col clinico è quella di aiutarlo in un'interpretazione sempre più oggettiva delle immagini, ad esempio cercando di estrarre nuovi parametri eventualmente

correlabili alla valutazione clinica del caso. A questo proposito esistono altri fattori della curva che si potrebbero analizzare come ad esempio: il wash in, ovvero la pendenza massima della curva nel TTP (Time To Peak) della figura 1.14; l'onset time, ovvero il tempo di comparsa dell'enhancement; il PE (peak enhancement), valore di enhancement del picco.

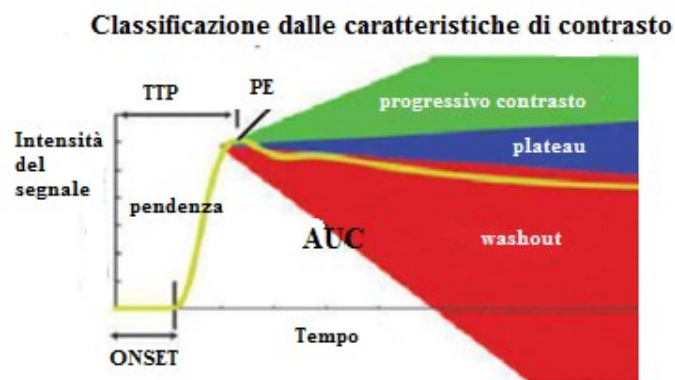


Figura 1.14 Classificazione delle curve di perfusione a seconda del comportamento del plateau seguente al picco di massimo segnale di presa del mezzo di contrasto.

1.2.5 Spettroscopia

La spettroscopia in RM consente di analizzare “in vivo” la concentrazione di specifici metaboliti coinvolti nello sviluppo del tumore permettendo una mappatura di tutti i tessuti in maniera non invasiva. Sin dalla sua introduzione questa tecnica ha permesso di fornire al clinico informazioni quantitative sugli spettri di ciascun metabolita con un approccio molto diverso rispetto al comune imaging radiologico.

Il principio fisico su cui si basa è dovuto al concetto già introdotto di “chemical shift” che adesso verrà affrontato in maniera più approfondita. Il campo magnetico esterno B_0 è generato per mezzo del magnete. L'intensità del campo magnetico al nucleo è direttamente proporzionale alla frequenza di risonanza mediante il noto fattore giromagnetico γ . Nell'esame di RM il segnale è dovuto per la quasi totalità dai protoni, il cui γ è precisamente 42,58 MHz/T [16], quindi in un'apparecchiatura 3T i protoni risuonano a circa 129 MHz. Le differenze di

frequenza dovute all'alone elettronico che scherma i diversi metaboliti sono nell'ordine di alcune centinaia di Hz rispetto al segnale protonico di 129 MHz, ma ogni elemento chimico ha una sua frequenza di risonanza che permette di identificarlo univocamente in un'analisi spettroscopica fornendo al clinico informazioni sulla composizione dei tessuti oggetto dell'indagine clinica.

Lo spostamento chimico viene calcolato come la differenza rispetto a una frequenza di riferimento e, come già descritto, si misura in ppm (equazione 1.6).

$$\delta = \frac{f_i - f_{ref}}{2\pi B_0} 10^6 \quad (1.6)$$

Negli spettri di protoni lo zero di riferimento era un composto che in realtà non è presente nello spettro, ma che viene utilizzato per ragioni storiche [17]. E' più utile una scala in frequenza (figura 1.15) che tenga conto delle differenze rispetto al valore di frequenza dell'acqua, preso come riferimento.

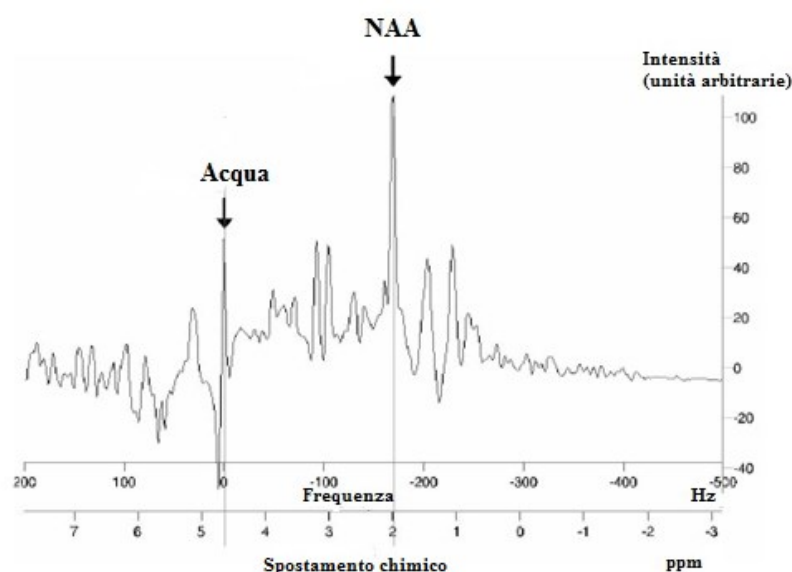


Figura 1.15 Rappresentazione di una scala di spostamento chimico. Lo zero della scala in Hz è la frequenza dell'acqua mentre nella scala ppm lo zero è la frequenza di un composto di riferimento.

Lo spettro protonico è ottenuto da una trasformazione di Fourier del segnale. La trasformata è un metodo che calcola le intensità del segnale in funzione della frequenza. In figura 1.16 vi è la rappresentazione pittorica di un segnale di

spettroscopia RM (b) ottenuto dalla somma di frequenze diverse (a). Dal segnale complessivo si ottiene lo spettro (figura 1.17), la cui larghezza di banda dipende dalla velocità di campionamento del segnale di dominio temporale che è dell'ordine di poche centinaia di Hertz.

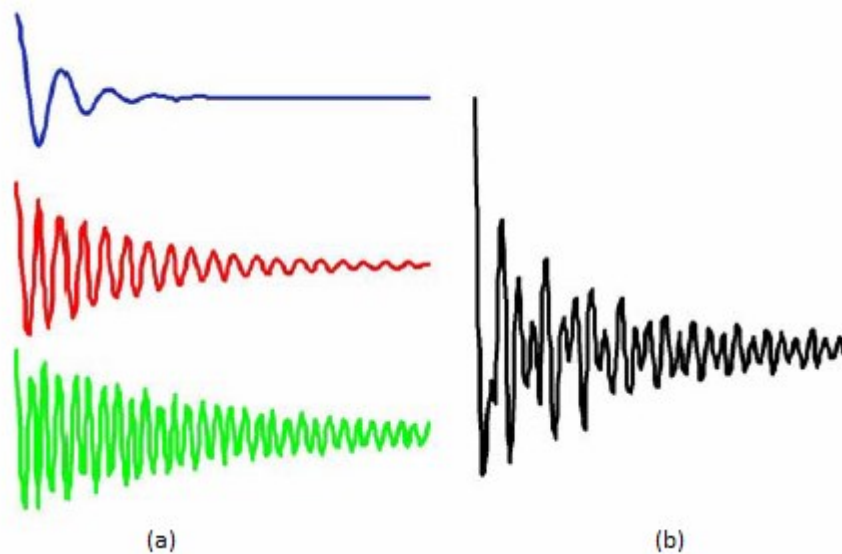


Figura 1.16 Il segnale di spettroscopia RM è ottenuto dalla somma di segnali di frequenza diversa. Se si sommano le tracce in (a) si produce un segnale complessivo come quello in (b). Il segnale in (b) è un tipico segnale di spettroscopia, definito come FID, di cui sono illustrate solo le parti reali. Lo spettro ottenuto da questo segnale è in figura 1.17.



Figura 1.17 Trasformata di Fourier del segnale della figura 1.16. Il segnale di sinistra ha un decadimento breve e, di conseguenza, un picco ampio. Il segnale a destra ha invece il decadimento più lungo. Le aree di picco sono uguali poiché l'intensità del primo punto è uguale per tutte e tre le componenti del segnale.

La figura 1.17 mostra tre diverse risonanze con la stessa area di picco, che può essere stimata dall'altezza del picco moltiplicata per la FWHM dello stesso. La FWHM è inversamente proporzionale alla costante del tempo di decadimento del segnale RM (equazione 1.4). La costante di decadimento è parzialmente influenzata anche dall'omogeneità del campo magnetico. In tal senso è utile l'applicazione di uno "shimming", ovvero di una procedura di massimizzazione dell'omogeneità del campo magnetico, che allunga il T_2 e riduce la possibilità di sovrapposizione dei picchi aumentandone l'altezza. Grazie all'aumento dell'altezza del picco il rapporto segnale/rumore migliora.

I software utilizzati per elaborare gli spettri protonici hanno come comune denominatore la soppressione del segnale dell'acqua, di intensità di diversi ordini di grandezza superiori rispetto a quella dei metaboliti oggetto dell'indagine. Per ottenere le informazioni sul tessuto specifico si deve definire il volume di interesse. Sono disponibili diversi metodi di selezione del volume, ma nello studio svolto in questa tesi la tecnica utilizzata è stata la PRESS (Point RESolved Spectroscopy), il metodo d'elezione negli spettri protonici. La sequenza di acquisizione include un impulso di eccitazione a 90 gradi seguito da due impulsi di eco a 180 gradi.

Nella spettroscopia della prostata i metaboliti di interesse sono: citrato (Ci), creatina (Cr) e colina (Ch). Lo studio valuta la concentrazione nella prostata di questi tre composti: il citrato, che è normalmente presente nella prostata sana; la creatina, che può aumentare nella flogosi ed in tutti i processi proliferativi; la colina, specifico metabolita di una trasformazione neoplastica. Il risultato è uno spettro (figura 1.18) che diventa caratteristico nel distinguere un sospetto di neoplasia da uno di flogosi o di ipertrofia.



Figura 1.18 Tipico spettro da una prostata sana, con elevati valori di citrato e bassi valori di colina. Si noti la voxelizzazione della prostata (prima figura in alto a sinistra) in 30 zone. In ciascuno di questi voxel è possibile ottenere uno spettro relativo a quella localizzazione anatomica.

Il parametro analitico più comune nella valutazione degli spettri generati nello studio spettroscopico della prostata è il rapporto tra la somma delle aree dei picchi gaussiani della colina e creatina con quello del citrato [18]. Valori maggiori di 1 di $(Ch+Cr)/Ci$ sono generalmente indicatori di neoplasia, sebbene la tecnica sia ancora in fase di consolidamento nel fornire soglie quantitative oltre le quali ci sia certezza di presenza di una neoplasia [19]. Malgrado tali incertezze, la metodica appare, nel caso specifico della prostata, di ausilio all'imaging morfologico RM pesato in T_2 grazie soprattutto alle seguenti prerogative: maggiore accuratezza nella misura del volume del tumore, compatibilmente con la risoluzione della metodica (circa $0,5 \text{ cm}^3$) [20]; localizzazione del tumore intra ghiandolare; accertamento dell'aggressività, con correlazione tra l'elevato valore di colina e la classificazione istologica [21].

1.2.6 Diffusione

La diffusione (DWI) sfrutta il movimento delle molecole d'acqua attraverso i componenti tissutali (membrane cellulari, macromolecole) valutandone la libertà di movimento, in un classico esempio di moto browniano. Questa tecnica fornisce informazioni qualitative e quantitative che riflettono la cellularità e l'integrità delle membrane ed è quindi integrativa rispetto alle informazioni fornite dalla RM morfologica convenzionale. Il grado di diffusione dell'acqua nei tessuti biologici è inversamente proporzionale alla cellularità tissutale e all'integrità delle membrane [22–24]. Il movimento di molecole di acqua è più limitato nei tessuti ad alta densità cellulare e con membrane intatte, come ad esempio in un tessuto neoplastico. Questo movimento può essere rilevato alla DWI come un'attenuazione nell'intensità di segnale che a sua volta è proporzionale al grado di moto dell'acqua.

L'imaging di diffusione è tipicamente eseguito utilizzando una sequenza Spin-Echo nella quale vengono aggiunti impulsi di gradiente che fanno variare linearmente l'omogeneità del campo magnetico. In particolare, finché la precessione è proporzionale alla forza magnetica, i protoni danno inizio alla precessione a ritmi diversi, con conseguente dispersione della fase e perdita di segnale. Un altro impulso di gradiente viene applicato nella stessa direzione ma con magnitudo opposto per rimettere in fase gli spin. L'orientamento non sarà perfetto nel caso in cui i protoni si siano spostati durante l'intervallo di tempo tra gli impulsi e il segnale misurato dalla RM sarà ridotto. Questa riduzione del segnale a causa dell'applicazione del gradiente di impulsi può essere correlato alla quantità di diffusione che sta avvenendo tramite l'equazione 1.4. La sensibilità di tali sequenze può essere variata modificando il gradiente di ampiezza, la sua durata, e l'intervallo di tempo tra coppie di gradienti. Nella pratica clinica questa sensibilità può essere modificata mediante un parametro, detto “b-value”, termine storico tratto dall'articolo di riferimento di Stejskal e Tanner del 1965, dove veniva descritto il metodo di gradiente di diffusione [25].

Il b-value è un fattore che indica l'ampiezza e la durata dei gradienti. Più alto è questo valore e maggiore sarà l'effetto di diffusione. Se S_0 è il segnale RM alla baseline (con $b=0$) e D è il coefficiente di diffusione, il segnale S dopo l'applicazione del gradiente di diffusione è dato da:

$$S = S_0 e^{-bD} \quad (1.7)$$

Il termine esponenziale si comporta in maniera analoga a quello e^{-T_E/T_2} introdotto nell'equazione 1.4. Il valore di b è selezionato prima dell'acquisizione e varia generalmente da 0 a 2000 s/mm². La scelta ottimale del b-value non è chiaramente definita e dipende da numerosi fattori quali l'intensità del campo magnetico, il numero medio di segnali, le caratteristiche anatomiche e la patologia esaminata. Nell'esame della prostata con magnete ad alto campo (3T) comunemente vengono utilizzati b-value 0, 400, 1000 e 2000 per la migliore caratterizzazione con diverse intensità di gradiente, condizione non realizzabile con campi di minore intensità (1,5T) che garantiscono un b-value massimo di 1200. Il passaggio successivo è la ricostruzione della mappa del coefficiente apparente di diffusione (ADC) mediante la seguente equazione:

$$ADC = -\frac{1}{b} \ln\left(\frac{S_{DWI}}{S_0}\right) \quad (1.8)$$

L'equazione 1.8 fornisce informazioni quantitative sui processi diffusivi, eliminando gli effetti dovuti alla pesatura in T_2 per l'acquisizione. Questo perché l'immagine originale acquisita non è una mappa di ADC, bensì pesata in diffusione e in T_2 . L'effetto della pesatura in T_2 potrebbe "contaminare" l'immagine rendendola più o meno scura in lesioni con breve o lungo T_2 . Per ovviare a questo problema si preferisce passare ad una mappa.

La mappa è una pura visualizzazione di valori di ADC. Le intensità del segnale sono opposte a quelle dell'immagine di diffusione, e questo può creare confusione al Radiologo in fase di visualizzazione (figura 1.19).

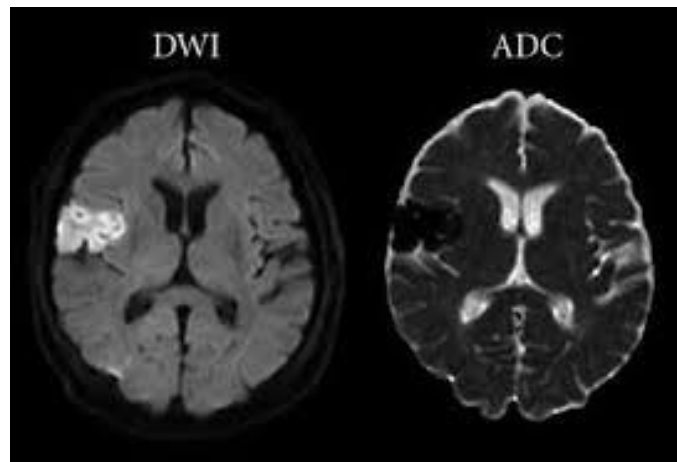


Figura 1.19 Differenze tra un'immagine in DWI e l'equivalente mappa di ADC. Nell'acquisizione in DWI vi è evidenziata un'area iperintensa nell'emisfero cerebrale di destra, che in ADC si ribalta trasformandosi in ipointensa. L'immagine ADC risulta banalmente il “negativo” della DWI.

I tessuti con valore basso di ADC appaiono scuri, con un contrasto sempre più chiaro all'aumentare dell'ADC. Il valore di ADC è espresso in mm^2/s e nel tessuto sano è comunemente attorno a valori superiori a $1000 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Tuttavia non esiste attualmente una soglia che distingua il tessuto sano da quello malato. A causa di ciò, molti studi odierni sono orientati alla ricerca di una correlazione tra il grading della malattia e il valore di ADC, ovvero all'identificazione di un biomarker da utilizzare sia in fase di stadiazione che di successiva verifica dell'efficacia della terapia [26–28].

Sebbene un'informazione tridimensionale sia sufficiente a descrivere lo spazio, spesso si usano anche più direzioni usando un tensore di diffusione (DTI) [29]. Il tensore è calcolato per queste immagini da sorgenti multi-direzionali usando una tecnica di calcolo attraverso una regressione lineare che migliora l'accuratezza e il rapporto segnale/rumore dell'immagine.

Lo spostamento di una singola molecola di acqua che si verifica nel corso di un processo di diffusione è stimato in circa $8 \mu\text{m}$. Considerando che le dimensioni delle cellule nel corpo umano sono attorno ai $10 \mu\text{m}$ [30], le informazioni fornite dalla DWI riflettono i cambiamenti che si verificano in una scala cellulare.

Grazie a ciò, la DWI risulta essere uno strumento vantaggioso per valutare i cambiamenti nel microambiente tumorale.

L'imaging di DWI è caratterizzato da elevata sensibilità di movimento e, di conseguenza, richiede l'utilizzo di sequenze di eccitazione molto rapide. Recentemente sono state sviluppate bobine di gradiente ultraveloce come l'echo-planar imaging (EPI), con acquisizioni intorno ai 100 millisecondi, che vengono usate per misure di diffusione di organi intra-addominali e della prostata [31]. L'EPI è però molto sensibile alla distorsione geometrica e agli artefatti da suscettività, quindi, nell'acquisizione della RM della prostata è necessario un buono shimming ed una riduzione del tempo di eco. Lo shimming si ottiene posizionando di alcune bobine supplementari oltre a quelle di gradiente. Queste bobine hanno l'obiettivo di creare campi magnetici, e quindi correnti, per annullare le imperfezioni e le non linearità del campo magnetico principale, in modo tale da rendere B_0 il più omogeneo possibile mantenendo costante la frequenza di Larmor nella zona in cui si vuole generare l'immagine.

1.3 Il ruolo dell'Esperto in Fisica Medica nell'imaging multiparametrico di Risonanza Magnetica

Il ruolo dell'Esperto in Fisica Medica è inquadrato in tre diverse aree di attività: la garanzia della qualità delle prestazioni radiologiche all'interno di una struttura ospedaliera, un compito di didattica e di ricerca scientifica ed un ruolo da *trait d'union* in un gruppo multidisciplinare di figure eterogenee presenti nei reparti di Diagnostica per Immagini, Radioterapia e Medicina Nucleare. Le tre aree dovrebbero teoricamente essere praticate alla stessa maniera nel percorso lavorativo del professionista, sebbene la realtà spesso imponga una maggiore concentrazione nella garanzia della qualità della prestazione, per mancanza di forza-lavoro all'interno del reparto.

Uno degli scopi di questa tesi è di dimostrare come la figura dell'Esperto in Fisica Medica sia di cruciale importanza all'interno di un team multidisciplinare nell'ottica di un lavoro di ricerca. La formazione universitaria dell'Esperto in Fisica Medica lo pone in un ruolo fondamentale nei metodi di quantificazione e valutazione delle immagini e del dato clinico. L'analisi di tipo quantitativa deve però essere integrata dal parere clinico del medico, in una collaborazione continua e con l'obiettivo finale di migliorare la qualità della prestazione clinica. I possibili settori dell'imaging multiparametrico di RM in cui l'Esperto in Fisica Medica può fornire un importante contributo sono:

- Lo sviluppo e l'ottimizzazione dei software di post-elaborazione di RM in collaborazione con le aziende costruttrici. L'ottimizzazione dei software di acquisizione di RM è un processo importante per migliorare la qualità dell'immagine radiologica. Il miglioramento dei protocolli è un lavoro complesso che si può ottenere solo dopo un'attenta valutazione ed una lunga fase di testing, da svolgere spesso anche in collaborazione con

le case costruttrici delle apparecchiature. Il ruolo dell'Esperto in Fisica Medica è cruciale perché può tradurre le esigenze cliniche del radiologo in modifiche dei software, soprattutto in quelli di post-elaborazione dell'immagine. Nella RM multiparametrica ciascuna delle tecniche ha il proprio protocollo di acquisizione, quindi l'ottimizzazione deve essere mirata al tipo di metodica. In un discorso di carattere generale l'obiettivo è quello di ottenere dei compromessi tra le diverse proprietà dell'immagine riducendo tutti gli effetti di distorsione o alterazione dell'immagine, che provocano una rappresentazione non corrispondente alla realtà. Ad esempio nell'elaborazione del segnale sottoposto ad analisi spettroscopica, l'utente può personalizzare il tipo di metaboliti che vuole mettere in risalto, scegliendolo a seconda delle caratteristiche del tessuto oggetto dell'indagine.

- I controlli di qualità in RM, integrando i classici controlli con analisi più focalizzate sulle nuove tecniche di acquisizione. Una trattazione più completa è riservata nel paragrafo seguente, dove vengono prima descritti brevemente i controlli di qualità classici e poi gli innovativi controlli di qualità legati alle nuove acquisizioni multiparametriche in RM.
- Il contributo nell'analisi statistica del dato clinico, con un lavoro di modellizzazione dell'informazione clinica per renderla interpretabile e valutabile oggettivamente. Questo è un settore che dovrebbe essere assegnato ad uno statistico, ma spesso questa figura è assente nel supporto alla ricerca clinica e quindi può essere demandato ad una figura con un'ottima formazione di tipo matematico, come l'Esperto in Fisica Medica. Il primo passo è quello della raccolta di informazioni finalizzata ad ottenere una migliore comprensione delle cause, dell'evoluzione e delle modalità di diagnosi e di trattamento. Successivamente si passa ad una pianificazione ed una definizione degli obiettivi specifici che il

clinico vuole raggiungere e che verranno ottenuti mediante una specifica tecnica statistica, scelta dall'Esperto in Fisica Medica. I risultati del report statistico vengono poi discussi col medico prima di una validazione definitiva in termini di pubblicazione scientifica.

1.3.1 I controlli di qualità classici in Risonanza Magnetica

I controlli di qualità delle apparecchiature di RM sono definiti in Italia dal D.M. del 02/08/1991 [32] e si limitano a pochi parametri di imaging, quali l'uniformità dell'immagine, la distorsione geometrica ed il rapporto segnale/rumore [33]. Non esistendo dei protocolli di qualità definiti in ambito nazionale, i riferimenti sono quelli Eurospin [34,35], della National Electric Manufacturers Association (NEMA) [36] e dell'American Association of Physicist in Medicine (AAPM) [37]. I protocolli Eurospin sono caratterizzati dall'utilizzo di fantocci specifici, acquisizioni a strato singolo e con l'obiettivo di valutare la capacità di caratterizzazione tissutale da parte dei tomografi RM. La NEMA si concentra anche su parametri di non imaging come il rumore acustico, i gradienti magnetici ed il tasso di assorbimento specifico (SAR) della radiazione elettromagnetica nel corpo umano. L'AAPM fornisce un ottimo protocollo di qualità, grazie a molte indicazioni sulle tolleranze da seguire nei controlli.

Le procedure d'esecuzione dei controlli sono inoltre determinate da una grande varietà e tipologia di fattori legate alla modalità di acquisizione del tipo di sequenza. In generale è importante seguire alcune indicazioni fornite dai protocolli internazionali per garantire la bontà del risultato. Per effettuare le misure esistono dei fantocci prodotti dall'Eurospin (figura 1.20) o dall'AAPM, o, nella maggior parte delle realtà ospedaliere, si utilizzano i fantocci forniti dalle case madri delle apparecchiature, coi quali però non è sempre possibile effettuare tutti i controlli.

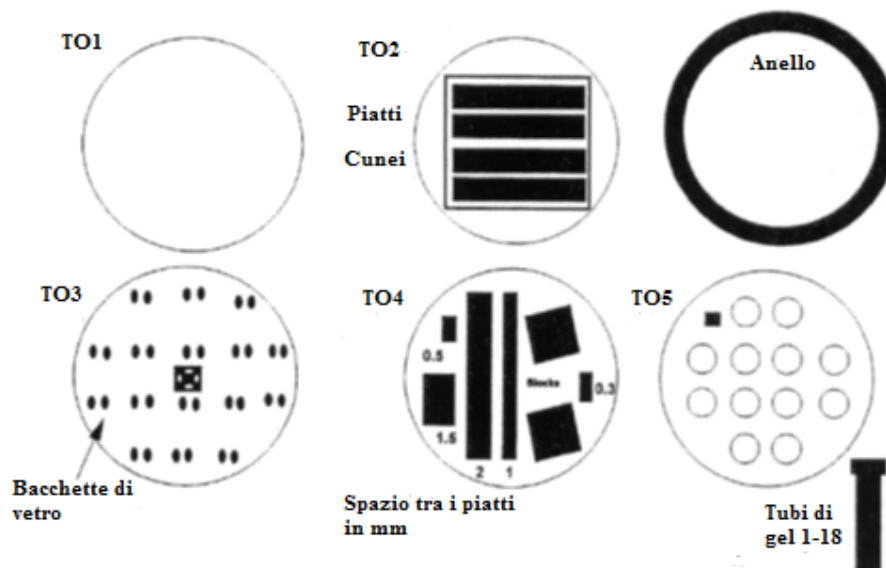


Figura 1.20 Fantoccio EUROSPIN. Sono illustrate le diverse sezioni del fantoccio: la TO1 si utilizza per l'uniformità, il ghosting e il SNR; il TO2 per le distanze, il profilo e lo spessore dello strato; il TO3 per le eventuali deformazioni e la posizione dello strato; il TO4 per la risoluzione spaziale; il TO5 per l'accuratezza di T_1 e T_2 .

Un'altra discriminante nei controlli di qualità è sicuramente data dal software di analisi presente sul tomografo. Si troveranno quasi sempre i “tools” per ottenere il valore medio del pixel di una ROI e la sua deviazione standard, ma per analizzare tutti i parametri, soprattutto quelli di non imaging, è necessario spesso estrarre i dati per analizzarli con dei software separati.

L'avvento clinico di tecniche come la diffusione e la spettroscopia ha aperto la questione di proporre adeguati protocolli per verificare la qualità delle immagini di queste acquisizioni. Non esistono ancora direttive definite ma sono state effettuate diverse proposte di verifiche da vari gruppi di studio [38]. Presso l'A.O.E. “Cannizzaro” sono stati approntati dei controlli di qualità specifici per queste due tecniche, in aggiunta ai protocolli già esistenti, dopo una verifica della letteratura esistente.

1.3.2 I controlli di qualità in diffusione

La tecnica di diffusione è ampiamente utilizzata sia nella clinica che nelle applicazioni di ricerca in RM. La ripetibilità delle misure di ADC deve però essere adeguatamente verificata mediante l'esecuzione di protocolli di qualità che garantiscano l'affidabilità del dato. Sono diverse le questioni da considerare nella redazione di un protocollo:

- 1) data l'ampia variabilità delle misure di ADC riportate in letteratura [39,40], è necessario uno studio preliminare della composizione dei fantocci. La letteratura descrive fantocci composti da materiali, come ad esempio gli alcani, che riproducono le proprietà di diffusione tissutale [41].
- 2) E' necessario il monitoraggio della temperatura, fattore cruciale in un moto browniano [42,43]. In caso di misure a temperature diverse è importante calcolare dei fattori per rinormalizzare ad una temperatura di riferimento.
- 3) La possibilità di eseguire l'acquisizione clinica a diversi b-value, quindi la valutazione della dipendenza da parametri come i gradienti di sensibilità di diffusione e di imaging per i bassi b-value [44], ed il rumore dalla distribuzione di Rice ad alti b-value [45].
- 4) Un'altra criticità è quella di minimizzare gli artefatti dovuti alle correnti parassite. Queste correnti sono dovute alle variazioni di campo magnetico che attraversa un conduttore. Il moto relativo genera la circolazione di elettroni, e quindi di corrente, nel conduttore.

Esistono dei protocolli standardizzati di controlli di qualità in diffusione, come riportato da Jones [46] e da De Santis et al. [47]. L'idea è quella di utilizzare fantocci cilindrici pieni d'acqua e drogati con una certa quantità nota di altre sostanze con alcune indicazioni: lasciare il fantoccio dentro la sala di RM almeno un giorno prima per raggiungere l'equilibrio termico; piazzare il fantoccio al

centro della bobina a radiofrequenza e impostare questo centro come l'isocentro dello scanner; aspettare almeno 30 minuti dopo aver posizionato il fantoccio per stabilizzare l'acqua al suo interno; registrare la temperatura della sala prima e dopo l'acquisizione in una posizione il più vicino possibile al fantoccio. Una volta ottenuto il dato, si può analizzare prendendo il valore medio del pixel in una regione d'interesse (ROI), al centro del fantoccio (figura 1.22). Per tenere conto delle variazioni di ADC in funzione della temperatura, è utile normalizzare rispetto ad una temperatura di riferimento [46]. Generalmente si usa il valore di 20°C assumendo una dipendenza lineare della temperatura tra 18°C e 24°C.

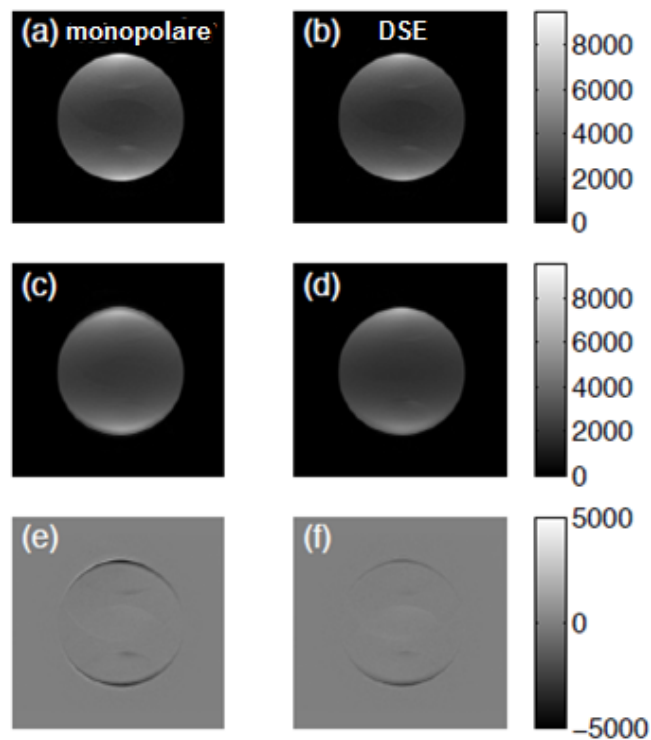


Figura 1.21 Immagini assiali da un fantoccio di tipo PDMS (polidimetilsiloxane) a b value di 0 s/mm² (a,b), 1000 s/mm² (c,d) ed in sottrazione d'immagine (e,f). Le immagini sottratte rappresentano l'immagine a b=0 sottratta da quella a b=1000. Le scale di grigi indicano i valori di ADC all'interno del fantoccio.

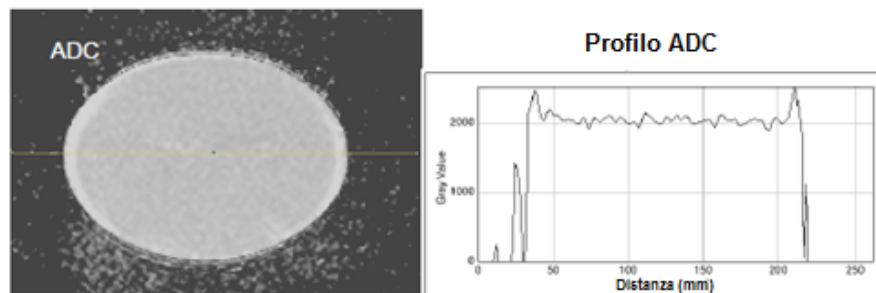


Figura 1.22 Valutazione dell'uniformità dell'ADC in un fantoccio (immagine a sinistra) con il relativo profilo (immagine a destra).

L'obiettivo futuro è quello di fornire un protocollo riconosciuto dalla comunità scientifica internazionale per garantire la qualità della tecnica di diffusione, tenendo conto di tutte le problematiche dipendenti dalla singola macchina che possono fuorviare nella stima dei valori di ADC. Un potenziale passo in avanti si potrebbe fare acquisendo dati in vivo, da pazienti o volontari, oppure quantificando le differenze tra i diversi scanner presenti sul mercato. Questa tematica è stata affrontata recentemente in uno studio multicentrico di ADC in pazienti affette da tumore alla mammella [48]: nell'articolo si afferma che considerando le differenze tra i gradienti non lineari attraverso dei parametri di correzione, gli interconfronti coincidono.

In un futuro non remoto le grandezze relative alla diffusione come l'ADC potrebbero diventare dei potenziali biomarkers negli studi clinici. Il loro ruolo diventerebbe analogo a quello degli indici metabolici PET in Medicina Nucleare [49]. Ovviamente un tale risultato presupporrebbe l'obiettività dei dati, indipendentemente dal centro e dallo scanner con cui sono stati ottenuti.

1.3.3 I controlli di qualità in spettroscopia

Il controllo di qualità nella spettroscopia localizzata *in vivo* è dettato da numerose esigenze, tra cui particolare rilievo assume quella di verificare, su base

quantitativa, la localizzazione spaziale ottenuta dall'impiego di una data sequenza di impulsi.

Per localizzazione si intende il processo per cui viene massimizzato il segnale spettroscopico proveniente dal volume di interesse (VOI) in un corpo, minimizzando al tempo stesso i contributi dei segnali provenienti dalle regioni esterne a tale volume [50]. Numerosi fattori possono creare incertezze nella localizzazione realizzata mediante spettroscopia nucleare. Perdite di segnale possono essere dovute ad imperfezioni nell'inversione o nella focalizzazione della magnetizzazione all'interno del voxel stesso, ad effetti di rilassamento o a deviazioni del profilo di strato dalla forma ideale. Possono anche avvenire contaminazioni di segnali provenienti da regioni adiacenti al volume selezionato, errori di sottrazione del segnale o imperfezioni nel profilo degli strati selezionati [50] (figura 1.23).

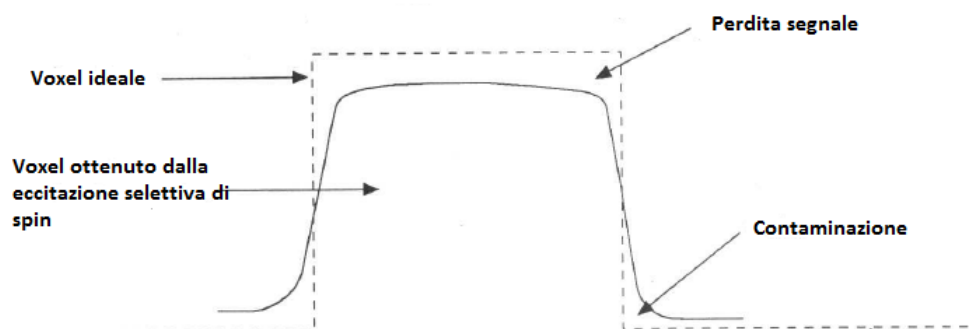


Figura 1.23 Perdita e contaminazione del segnale di spettroscopia in VOI selezionato mediante una sequenza di impulsi di localizzazione mono-dimensionale.

Come per le altre tecniche esistono diversi fantocci per testare la qualità dell'acquisizione ma il principio basilare è che il fantoccio sia pieno d'acqua e di sostanze di quantità nota, tali da dare luogo a segnali spettroscopici singoli, aventi spostamenti chimici diversi, δ_1 e δ_2 , e rispettivi tempi di rilassamento longitudinale T_{11} e T_{12} . A titolo esemplificativo viene mostrato il fantoccio della figura 1.24.

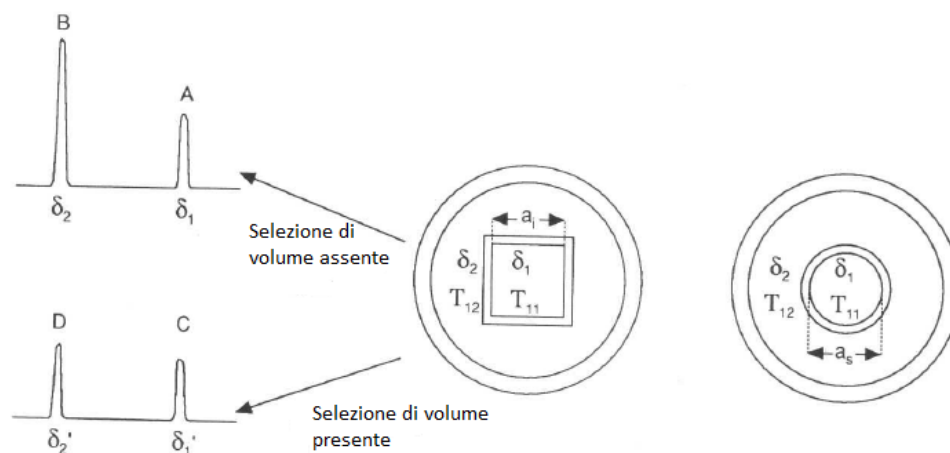


Figura 1.24 Rappresentazione dei segnali di spettroscopia ottenuti da fantocci con due zone caratterizzate da sostanze con diversi spostamenti chimici δ_1 e δ_2 . Le acquisizioni sono ottenute con e senza l'applicazione di sequenze di localizzazione di volume.

I parametri specifici dell'acquisizione di spettroscopia sono:

- La *linearità* tra l'intensità del segnale con la concentrazione del metabolita o con il VOI selezionato. Per la verifica della dipendenza dalla concentrazione si possono usare dei volumi uguali prefissati di concentrazioni differenti della stessa sostanza, mentre per la verifica della dipendenza dal volume è sufficiente effettuare misure cambiando la dimensione del VOI selezionato.
- Lo *spostamento chimico*, la cui differenza può variare col metodo utilizzato. La misura può dare informazioni sull'omogeneità di B_0 e sull'eventuale presenza di correnti parassite, indotte dall'accensione e dallo spegnimento veloce dei gradienti di campo. Per misurare questo valore si riporta la differenza di spostamento chimico dello stesso metabolita in due acquisizioni differenti, ad esempio tra lo spettro localizzato e quello non localizzato.
- La *risoluzione spettrale*, definita come la larghezza del segnale tra 1/2 ed 1/10 dell'altezza massima di picco.

- Il *rapporto segnale/rumore* dello spettro, espresso come rapporto tra l'intensità del segnale e la radice quadratica media del rumore. Il rumore è calcolato come altezza dell'integrale in una regione di fondo dello spettro, diviso per il doppio dei punti spettrali integrati.
- L'*efficienza di selezione* (E_{sel}), che rappresenta la perdita di segnale dovuta alla sequenza di localizzazione applicata. Si misura come il rapporto percentuale dell'intensità del segnale nelle due diverse acquisizioni.
- Il *fattore di soppressione del volume esterno* (F_{sop}), ovvero la quantità di segnali provenienti da regioni esterne al VOI selezionato.
- La *soppressione selettiva dei segnali dello spettro*, misurata come il rapporto tra il segnale ottenuto dopo l'applicazione della localizzazione spaziale e lo stesso segnale integrato con un metodo di soppressione selettiva.

Il fattore di contaminazione dello spettro è di secondo ordine rispetto ad E_{sel} e F_{sop} quindi non verrà descritto. I rimanenti parametri come la misura del profilo del volume di interesse e l'accuratezza della posizione del VOI si ottengono tramite semplici metodi di imaging.

Esistono anche delle soluzioni di protocolli più semplificati, dove l'attenzione si concentra principalmente sulla linearità tra il segnale e lo spettro e le proprietà generali dello stesso, ovvero la risoluzione e il rapporto segnale/rumore.

2. Il carcinoma prostatico e il ruolo della Risonanza Magnetica

2.1 Il carcinoma prostatico

2.1.1 La prostata e l'epidemiologia del carcinoma

La prostata è una ghiandola a forma di cono appiattito con la base posta in alto e l'apice in basso (figura 2.1). E' situata davanti al retto, sotto la vescica e dietro la sinfisi pubica; è rivestita da un sottile involucro fibromuscolare, la capsula prostatica, ed è attraversata interamente dall'uretra. La prostata è suddivisa in quattro zone: la zona di transizione che costituisce il 5% della ghiandola, la zona centrale che rappresenta il 2% circa della ghiandola, la zona periferica che comprende il 70-75% di tutto l'organo e lo stroma fibromuscolare che costituisce il restante 18% della ghiandola ed è posizionato anteriormente.

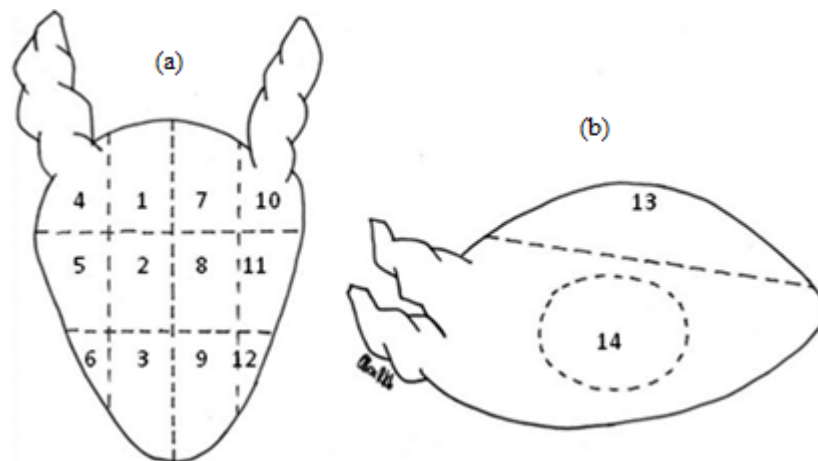


Figura 2.1 Schema delle regioni della prostata in vista assiale (a) e sagittale (b). Le regioni dall'1 al 6 sono del lobo destro e sono simmetriche al lobo sinistro. La 1 e la 4 rappresentano la base, la 2 e la 5 la zona mediana e la 3 e la 6 l'apice prostatico. La zona 13 è quella anteriore mentre la 14 la zona di transizione.

Il tumore della prostata ha origine nelle cellule ghiandolari secretorie. La zona ghiandolare più colpita (circa nel 75% dei casi) è quella periferica della prostata [51]. Dal punto di vista epidemiologico il carcinoma della prostata è la neoplasia più diffusa nella popolazione maschile in Italia (tabella 2.1) e nel 2014 si stimano circa 36 300 nuove diagnosi, con un'incidenza di 120 nuovi casi all'anno su 100 000 uomini [52].

UOMINI	DONNE	POPOLAZIONE COMPLESSIVA
Prostata (20%)	Mammella (29%)	Colon-retto (14%)
Polmone (15%)	Colon-retto (13%)	Mammella (13%)
Colon-retto (14%)	Polmone (6%)	Prostata (11%)
Vescica (10%)	Tiroide (6%)	Polmone (11%)
Stomaco (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica (7%)

Tabella 2.1 I cinque tumori più frequentemente diagnosticati in Italia con la proporzione sul totale delle neoplasie (esclusi i carcinomi della cute) per sesso e per popolazione complessiva (Dati Pool Airtum 2007-2010).

Il carcinoma della prostata è il tumore più frequente anche nella popolazione maschile degli altri Paesi occidentali. Alla base di questo fenomeno non c'è la presenza di fattori di rischio quanto piuttosto maggiore probabilità di diagnosticare tale malattia. La diffusione del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) ha profondamente modificato in senso qualitativo l'epidemiologia di questo tumore. La valutazione di un tasso di mortalità è complessa considerando che le comorbidità³ generalmente presenti nelle persone anziane confondono i risultati relativi ai decessi diretti da tumore alla prostata. In considerazione della diversa aggressività legata nella stadiazione della malattia, il carcinoma prostatico occupa solamente il terzo posto nella scala della

³ La presenza o l'insorgenza di un'entità patologica accessoria durante il decorso clinico di una patologia primaria oggetto di studio.

mortalità (8% sul totale dei decessi oncologici) [52] in pazienti di sesso maschile (tabella 2.2).

UOMINI	DONNE	POPOLAZIONE COMPLESSIVA
Polmone (27%)	Mammella (17%)	Polmone (20%)
Colon-retto (10%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (11%)
Prostata (8%)	Polmone (11%)	Mammella (7%)
Fegato (7%)	Pancreas (7%)	Stomaco (6%)
Stomaco (7%)	Stomaco (6%)	Vescica (7%)

Tabella 2.2 Le cinque cause di morte tumorali più frequenti con la proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso (Dati Pool Airtum 2007-2010).

La maggior parte dei carcinomi della prostata vengono diagnosticati prima dello sviluppo sintomatologico grazie ad una ormai diffusa attività di screening. La valutazione precoce del carcinoma è fondamentale perché la fase iniziale della malattia è in genere asintomatica probabilmente a causa del fatto che la formazione neoplastica insorge frequentemente nella zona periferica della prostata, che non è a contatto diretto con le vie urinarie, e quindi non genera i problemi tipici della patologia prostatica [53].

2.1.2 Il percorso clinico del paziente

Lo screening del paziente comincia con la valutazione del PSA e l'esame digito-rettale, seguito poi da un'ecografia transrettale e da una biopsia ecoguidata. L'esplorazione rettale costituisce il primo approccio diagnostico al paziente che manifesti una sintomatologia riferibile a malattia prostatica o nel quale sia stato trovato un valore elevato di PSA (circa il 30% degli uomini con PSA tra 4 e 10 ng/ml e il 50% di quelli con PSA > 10 ng/ml hanno un tumore alla prostata [54]). Data l'alta percentuale di insorgenza periferica posterolaterale nella ghiandola, il nodulo neoplastico può anche essere rilevato mediante una semplice

esplorazione manuale. Il passaggio all'ecografia transrettale, ove indicato e se condotto con apparecchiature di ultima generazione, permette un'analisi più accurata della prostata, estesa anche alla zona anteriore e centrale. L'esame ecografico fornisce anche una definizione delle dimensioni e dell'estensione della lesione tumorale. Oltre all'ecografia transrettale si usano altre metodiche di imaging nella diagnosi e stadiazione della neoplasia prostatica come TC, RM e scintigrafia ossea. L'imaging TC si sfrutta per la stadiazione locale ma fornisce una valutazione solamente morfologica, a differenza dell'indagine multiparametrica RM, oggetto di questa tesi. La TC permette di individuare sia un eventuale coinvolgimento extraghiandolare, frequente nel 41% dei casi di carcinoma prostatico [55], in particolare in ambito linfonodale, sia un'eventuale formazione di metastasi a distanza. Il limite della metodica è lo scarso contrasto intrinseco tra ghiandola e lesione, che rende complessa l'individuazione della neoplasia (figura 2.2). L'imaging RM supera questi limiti, essendo una tecnica molto più performante nella distinzione dei tessuti molli. Il ruolo della RM nel paziente prostatico verrà affrontato nel paragrafo successivo con un approfondimento dedicato. La scintigrafia ossea, infine, consente di rilevare le eventuali infiltrazioni ossee.

La certezza diagnostica della malattia viene ottenuta solamente con la biopsia, che rappresenta il gold standard nel processo clinico di individuazione della neoplasia. Ciononostante, in pazienti che presentano un'esplorazione rettale negativa, la sensibilità e la specificità del campionamento biottico eco-guidato rimangono ancora basse, con un numero di falsi negativi compreso in un intervallo tra il 30% e il 45% [56,57]. La biopsia consiste nel prelevare minuscoli pezzettini di prostata e nel farli analizzare in laboratorio per studiare i tipi di cellule contenuti nei frammenti prelevati. La valutazione del risultato della biopsia avviene mediante lo score di Gleason [58], secondo il quale le cellule della prostata sono classificate in 5 tipi: il tipo 1 corrisponde alle cellule normali e il tipo 5 a quelle la cui evoluzione neoplastica è più avanzata. Lo score di Gleason è definito osservando quali tipi di cellule sono più presenti e

sommandole. Lo score diventa sinonimo di patologia quando la somma è almeno 6 e può raggiungere un valore massimo di 10 a seconda dell'aggressività del carcinoma. Ad esempio uno score tra 6 e 7 è indicativo di presenza di una neoplasia con rischio intermedio, mentre uno score tra 8 e 10 è associato ad una neoplasia con rischio molto elevato. In genere lo score si esprime con una notazione $X(Y+Z)$, dove Y indica il tipo di cellule più presenti nelle biopsie, Z indica il secondo tipo di cellule più presenti ed infine X indica la somma dei due numeri Y e Z.

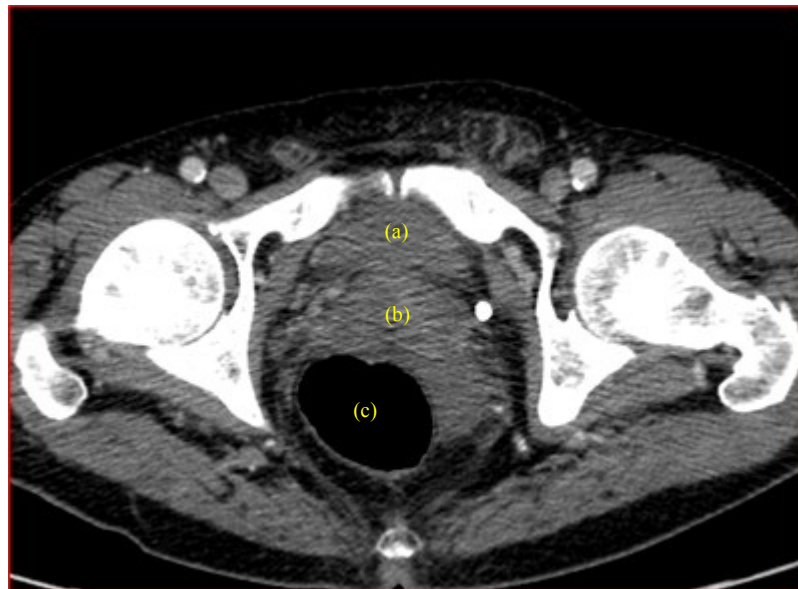


Figura 2.2 Immagine TC della zona pelvica. La discriminazione tra vescica (indicata in figura dalla lettera (a)) e prostata (b) non è semplice per il basso contrasto tra i tessuti molli nell'indagine tomografica. Il retto (c) è sicuramente più semplice da osservare.

Completato il processo di stadiazione della malattia, si passa alla pianificazione del percorso terapeutico del paziente. La valutazione dei fattori prognostici legati alla neoplasia (stadio, Gleason score e livelli di PSA), l'età, le comorbidità e l'aspettativa di vita rappresentano fattori fondamentali nella scelta del miglior trattamento per il carcinoma prostatico. Esistono diverse opzioni, ovvero sorveglianza attiva, chirurgia, radioterapia e terapia ormonale:

- La sorveglianza attiva comporta il semplice monitoraggio del decorso della malattia, con la possibilità di intervenire in caso di progressione tumorale. Questa proposta viene spesso offerta a pazienti che hanno una malattia a basso rischio e/o una limitata aspettativa di vita. Il programma di monitoraggio prevede una valutazione periodica del PSA (3-6 mesi), l'esplorazione digito-rettale (6-12 mesi), l'indagine diagnostica RM (12 mesi) ed eventuali biopsie aggiuntive.
- La prostatectomia radicale prevede l'asportazione della prostata, dei tessuti vicini e dei linfonodi regionali, per determinarne l'eventuale coinvolgimento metastatico.
- Il trattamento radioterapico può essere erogato mediante due diverse modalità: brachiterapia interstiziale o radioterapia a fasci esterni. Nel secondo caso il trattamento dura 8-9 settimane e può essere eseguito con tecnica 3D-conformazionale oppure con la più innovativa tecnica di IMRT [59], che, come noto, conforma meglio la distribuzione di dose al target tumorale. Nei carcinomi della prostata a prognosi favorevole la radioterapia a fasci esterni consente un controllo locale sovrapponibile alla chirurgia [60]. Nei pazienti a rischio intermedio o alto è raccomandata anche l'irradiazione dei linfonodi pelvici [61]. La brachiterapia, invece, prevede il posizionamento di piccoli "semi" di ^{103}Pd o ^{125}I direttamente nel tessuto prostatico: questi impianti con un basso dose-rate rilasciano gradualmente radiazioni nel corso del tempo.
- La terapia ormonale viene utilizzata solamente su pazienti con rischio intermedio-alto e/o con presenza contestuale di metastasi, con una probabilità di recidiva locale superiore al 40% [62] e può essere prescritta contemporaneamente al trattamento radioterapico. La terapia modifica gli effetti degli ormoni maschili sul tessuto prostatico.

2.1.3 Il ruolo della Risonanza Magnetica e review letteraria

Nel percorso clinico del paziente, affrontato nella sezione precedente, il ruolo della RM si manifesta inizialmente nella fase di diagnosi della malattia, dopo l'esplorazione manuale e l'indagine ecografica. La RM ha un ruolo diverso a seconda del grado di rischio associato alla neoplasia (tabella 2.3).

SEDE (RISCHIO)	ASPETTATIVA DI VITA	SA	CHIRURGIA	RT	ORMONI
Locale (Basso)	10-15 anni (Età paziente < 75)	Sì	Sì (Risparmio dei nervi)	Esterna o brachiterapia	No
Locale (Intermedio)	<10-15 anni (Età paziente > 75)	Sì	Raramente	Esterna o brachiterapia	No
Locale avanzata (Alto)	Nessuna	No	No	Con terapia ormonale	Sì
Metastatica (Alto)	Nessuna	No	No	Palliativa	Sì

Tabella 2.3 Opzioni di trattamento a seconda del grado di rischio della malattia. L'uso dell'imaging RM dipende da questa situazione iniziale valutata dal clinico. In tabella SA sta per sorveglianza attiva e RT per radioterapia.

Nei pazienti a basso rischio la RM può essere molto utile in un contesto di sorveglianza attiva (SA). Inoltre la RM è di aiuto in chirurgia per risparmiare il tessuto nervoso nell'operazione di prostatectomia, ma anche in radioterapia nel planning del piano di trattamento. Nei pazienti a rischio intermedio il rischio di un avanzamento extra-prostatico della malattia è molto maggiore, quindi la RM permette di rilevare eventuali infiltrazioni extra-capsulari. Infine nei pazienti ad alto rischio, la RM e la scintigrafia sono consigliate per individuare metastasi linfonodali e ossee.

La RM sta inoltre dimostrando nel corso degli anni una potenziale capacità di valutare anche l'aggressività del tumore, attraverso la combinazione delle diverse tecniche di acquisizione descritte nel capitolo precedente (spettroscopia, diffusione, perfusione). La possibile individuazione di biomarker in RM è proprio uno degli obiettivi di questo lavoro di tesi. L'imaging RM fornisce informazioni fondamentali sulla neoplasia dal punto di vista prognostico, come il volume tumorale, ed è particolarmente utile nel caso di lesioni apicali e anteriori, più difficilmente raggiungibili dalla biopsia. La diagnosi basata sulla perfusione, diffusione e l'acquisizione in T₂ è molto accurata nel rilevare tumori con un volume maggiore di 0,5 cc [63]. Inoltre, anche la spettroscopia unita all'acquisizione in T₂, si è dimostrata una buona soluzione sia per escludere che per diagnosticare tumori ad alto rischio con volume maggiore di 0,5 cc [64,65]. In generale quindi la RM può essere usata per l'effettuazione di biopsie mirate su precise zone morfologiche della prostata, indicate come sospette dalla RM. Quando l'ecografia è negativa, ma nelle analisi si mantiene un alto valore di PSA tenendo alto il dubbio clinico, si è dimostrato che la RM è un valido strumento di sorveglianza attiva e di valutazione preventiva prima di ulteriori biopsie [66,67]. In figura 2.3 è rappresentato un diagramma di flusso del percorso di un paziente sottoposto ad una prima biopsia prostatica, sottolineando i momenti in cui vi è un passaggio attraverso RM: in caso di intento curativo l'imaging RM ricopre un ruolo di strumento di stadiazione della malattia; in caso di sorveglianza attiva permette di modificare o confermare la presenza o il grado della malattia ed infine in caso di biopsia negativa, ma sospetto clinico ancora alto, è discriminante alla effettuazione di una seconda biopsia.

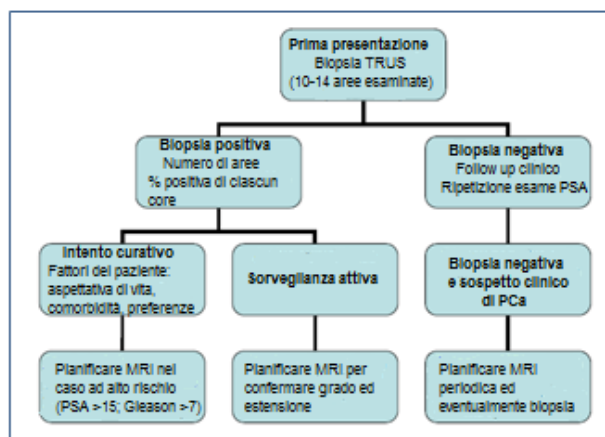


Figura 2.3 Flusso del percorso clinico del paziente sottoposto a prima biopsia prostatica. La RM ha un ruolo importante sia in caso di biopsia negativa che positiva.

La RM multiparametrica è anche uno strumento di valutazione post-operatoria per una valutazione della loggia prostatica in casi di recidiva di valori di PSA compresi tra 0,2 e 2 ng/mL. In un tale range le altre tecniche più invasive come la PET o una nuova biopsia non sono raccomandate [68]. Infine l'imaging si può utilizzare anche durante il trattamento radioterapico palliativo delle forme più aggressive di carcinoma, per l'individuazione delle metastasi ossee e linfonodali [69,70].

L'enorme interesse internazionale nella RM multiparametrica ha anche aperto un'importante sfida nello standardizzare il risultato delle immagini con una classificazione condivisa in tutto il mondo. L'ESUR (European Society of Urogenital Radiology) ha proposto un sistema numerico, noto come PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System), per la valutazione della neoplasia prostatica. E' basato su un sistema precedente usato nell'imaging della mammella [71]. Il punteggio totale assegnato all'esito complessivo della RM varia da 1 a 5. Il punteggio totale è ottenuto dalla somma dei punteggi delle singole tecniche con queste regole: le tecniche di acquisizione in T₂, di perfusione e di spettroscopia valgono 1 punto se positive; la diffusione vale 2 punti se positiva.

Il punteggio massimo è quindi pari a 5 se tutte le acquisizioni risultano positive e la diffusione è la tecnica con maggior peso (tabella 2.4).

Score PI-RADS	Valutazione
1	Molto probabilmente benigna
2	Probabilmente benigna
3	Indeterminata
4	Probabilmente maligna
5	Molto probabilmente maligna

Tabella 2.4 Lo score PI-RADS è un sistema di valutazione dell'esito della RM multiparametrica nella patologia del tumore alla prostata. Uno score di 5 corrisponde ad una probabilità altissima di malattia perché la RM ha dato esito positivo in tutte le tecniche.

La letteratura scientifica nel settore è molto vasta ed è stata svolta un'attenta analisi prima di questo lavoro di tesi, per conoscere lo stato dell'arte e impostare un lavoro innovativo e di contributo al progresso in tale campo. Un breve excursus degli articoli più importanti pubblicati recentemente è stato fondamentale per l'impostazione del workflow: Caivano et al. [72] mostrano una valutazione monocentrica del valore di ADC confrontata col grading della malattia per ottenere valori indicativi dell'aggressività della neoplasia. Sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra pazienti con diverso Gleason Score: sembra quindi esistere una correlazione tra il valore numerico e l'outcome della biopsia. In un altro lavoro di Caivano et al. [18] è stata invece valutata la metodologia di spettroscopia di risonanza con la dimostrazione del fatto che la tecnica è molto sensibile, come del resto quella di diffusione. Sono stati calcolati infatti i dati relativi alla sensibilità nelle due metodiche con risultati del 92% nella spettroscopia e dell'88% nella diffusione. Le quattro diverse tecniche della RM multiparametrica sono state anche confrontate in diverse zone della prostata [73], attraverso l'analisi di alcuni parametri comuni come il tempo T_2 , il valore di ADC o il rapporto di colina, creatina e citrato. Sono stati introdotti

anche indicatori meno comuni come l'area sottesa dalla curva di perfusione di gadolinio o parametri vascolari dovuti ad una angiogenesi sviluppata dal tumore. Il ruolo della RM è fondamentale nello studio dei tumori nella zona di transizione, difficili da rivelare alla biopsia. E' stato dimostrato un notevole aumento della sensibilità introducendo le tecniche di diffusione e perfusione alla semplice acquisizione di sequenze T₂ da parte del radiologo [74]. Interessante anche il ruolo della spettroscopia RM nella valutazione della risposta alla tecnica combinata di radioterapia e terapia ormonale (Valentini et al.[75]). Sono state trovate anche delle soglie per alcuni metaboliti oltre il quale si può parlare di atrofia metabolica.

3. Risonanza magnetica multiparametrica della prostata: controlli di qualità in diffusione e spettroscopia

3.1 Introduzione

Nella trattazione svolta sinora si sono illustrate le potenzialità generali della Risonanza Magnetica, soprattutto nella possibilità di integrare contemporaneamente diverse tecniche di imaging, sia di tipo morfologico che funzionale. Successivamente si è inquadrato lo studio di un preciso settore anatomico, quello della prostata, dove esiste una ricca attività scientifica con varie questioni ancora oggetto di discussione e approfondimento.

Presso l'A.O.E. Cannizzaro di Catania, un gruppo di studio multidisciplinare è stato appositamente costituito per lo studio della tecnica di RM multiparametrica nella diagnosi del tumore alla prostata. Le Unità Operative coinvolte sono state quelle di Diagnostica per Immagini, di Urologia, di Anatomia Patologica e di Fisica Sanitaria. Le immagini sono state acquisite sulla RM 3T Philips Achieva sita presso l'U.O.C. di Neuroradiologia.

Il workflow (figura 3.1) è stato il seguente:

1. Verifica tramite interconfronto del dato fornito dalla Workstation dell'apparecchiatura 3T e dal sistema Picture Archiving and Communication System (PACS) dell'azienda.
2. Messa a punto dei protocolli di assicurazione di qualità per le tecniche di diffusione e di spettroscopia, ed esecuzione, ad integrazione dei protocolli già esistenti in RM.
3. Analisi statistica dei dati attraverso la valutazione della correlazione tra il dato qualitativo della RM e l'esito della biopsia prostatica, determinata come positiva in caso di presenza di malattia o altrimenti negativa. Il

giudizio del clinico sull'esito della RM è conseguito mediante diverse metodiche di acquisizione (T_2 , perfusione, spettroscopia e diffusione). Il risultato della RM è stato confrontato con il risultato biptico sia in termini di valutazione complessiva che in termini di singola metodica.

4. Estrazione di biomarkers quantitativi radiologici dalle acquisizioni di diffusione e spettroscopia. Nel caso della diffusione si è cercato di correlare il biomarker dell'ADC con l'esito della biopsia, sia in termini di positività nel caso di presenza della malattia che, in caso di neoplasia, in termini di grading del carcinoma (Gleason Score). Nell'acquisizione di spettroscopia è stato invece studiato il possibile legame tra il biomarker dei rapporti delle aree dei picchi di alcuni metaboliti presenti nella prostata con l'esito della biopsia, valutata solamente come positiva o negativa a seconda della presenza della malattia.

I primi due punti sopra esposti, relativi agli aspetti fisici e tecnologici, sono trattati in questo capitolo e rientrano nei compiti dell'Esperto in Fisica Medica incaricato per il sito di RM, mentre si rimanda al quarto capitolo per gli altri due punti, che hanno visto il contributo di un team multidisciplinare composto da Radiologo, Urologo, Anatomo-patologo ed Esperto in Fisica Medica.

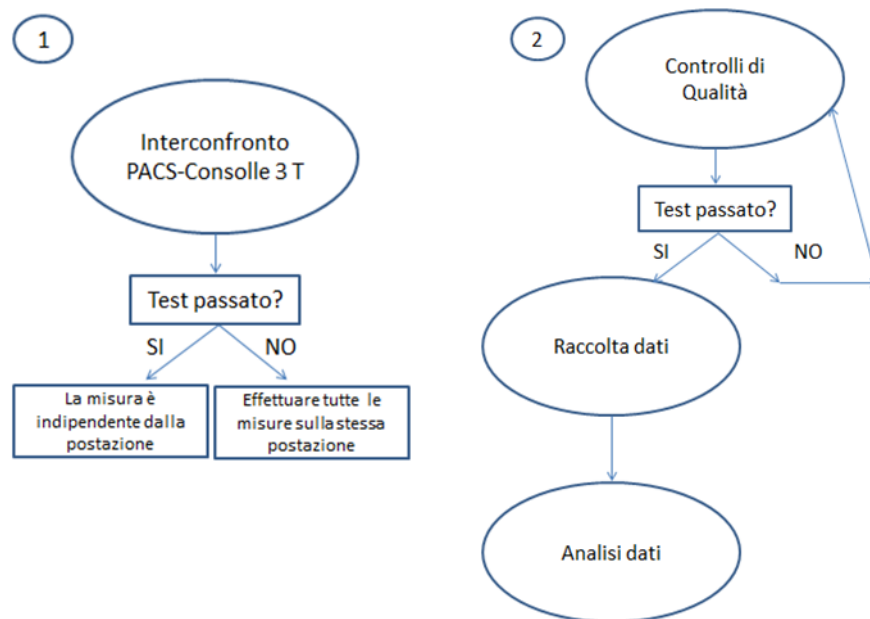


Figura 3.1 Workflow dello studio. Il diagramma 1 è una valutazione sull'indipendenza della postazione di misura dei parametri quantitativi dell'acquisizione RM. Il diagramma 2 è invece il processo di controlli di qualità, raccolta ed analisi dati clinici.

3.2 Controlli di qualità

Sono state diverse le problematiche affrontate in termini di assicurazione di qualità sui dati ricavati dagli esami di RM.

I protocolli di assicurazione di qualità predisposti riguardano: 1) la verifica del dato estrapolato dal PACS vs Workstation dell'apparecchiatura; 2) la riproducibilità del parametro ricavato con la tecnica di diffusione; 3) la riproducibilità della misura effettuata con tecnica spettroscopica.

La verifica iniziale ha riguardato la valutazione del confronto tra misure al PACS e in Workstation dell'apparecchiatura, per controllare se gli esami RM non fossero affetti da errori nel trasferimento delle immagini al PACS. Viste le potenzialità della tecnica di diffusione mediante l'ADC, anche in termini di possibile biomarker, è fondamentale che il dato sia univoco, come succede in PET con le misure di parametri semi quantitativi come il SUV_{max} sull'immagine metabolica.

Dopo questa verifica preliminare, si è passati all'acquisizione di protocolli di diffusione e spettroscopia utilizzando dei fantocci dedicati, al fine di verificare la riproducibilità del dato ricavato in ciascuna delle due metodiche. Questa fase è stata ed è tuttora oggetto di studio da parte di un gruppo di lavoro nazionale, in quanto i controlli di qualità relativi a tali metodiche non sono ancora standardizzati nell'ambito controlli del processo di assicurazione della qualità in Risonanza Magnetica.

3.2.1 Validazione del parametro estratto dal PACS

Il PACS è un sistema costituito da una componente hardware e una software dedicata all'archiviazione, alla trasmissione ed alla visualizzazione e stampa delle immagini diagnostiche digitali. Le procedure con cui vengono ricevute e trasmesse le immagini sono definite dallo standard DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), un metodo per incapsulare tutti i dati dell'immagine radiologica. Esso consta di un file di header contenente tutte le informazioni relative all'immagine, dal cognome e nome del paziente ai parametri di acquisizione della macchina, e dell'immagine vera e propria. I PACS sono definiti come dispositivi medici [76] in quanto sono utilizzati per effettuare diagnosi e quindi devono essere sottoposti ad un processo di assicurazione di qualità per garantire che non vi siano alterazioni dovute al passaggio dell'informazione dall'apparecchiatura al sistema di archiviazione.

Tramite l'attività di un Gruppo di Lavoro, l'AIFM ha pubblicato nel 2003 delle linee guida sull'assicurazione della qualità in un sistema RIS-PACS [77]. Successivamente alla verifica del PACS è prevista una fase di controlli di qualità relativa ai monitor di refertazione, da eseguire secondo le direttive del Task Group 18 AAPM [78]. Questa pubblicazione prevede, tra le altre, la misura della luminosità ambientale, la verifica della distorsione geometrica, la misura della risposta luminosa del monitor e la valutazione della costanza della scala di grigi dell'immagine.

Nell'ambito della RM multiparametrica queste verifiche assumono un ruolo cruciale. Ad esempio, nell'acquisizione di diffusione il valore di ADC riveste un notevole impatto sulla diagnosi, come già ampiamente descritto. Avere la certezza che la scala di grigi sia mantenuta nel trasferimento delle immagini o che non esistano dei fattori moltiplicativi di scala è importante se non si vuole rischiare un falso positivo o un falso negativo.

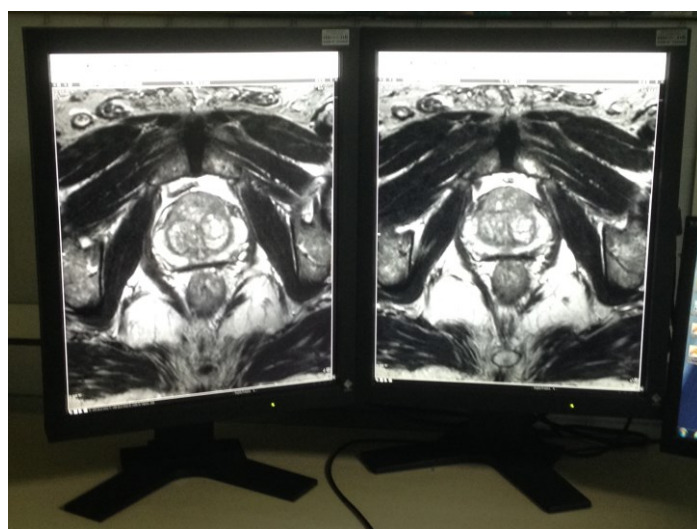


Figura 3.2 Postazione di refertazione con immagini provenienti dal PACS. Il radiologo referta la diagnosi in risposta al quesito clinico sulla base di queste immagini, quindi è importante garantire la qualità delle stesse.

Presso l'A.O.E. Cannizzaro, sono state messe in essere delle verifiche per controllare se il flusso di informazioni trasferite al PACS fosse privo di errori anche nel caso di acquisizioni di diffusione in RM multiparametrica. A questo scopo sono state acquisite in RM le immagini di un fantoccio, utilizzato comunemente per i controlli di qualità di RM, riempito d'olio minerale (figura 3.3). Tali immagini sono state successivamente analizzate sia sulla Workstation dell'apparecchiatura 3T Philips Achieva che su una delle postazioni PACS presenti all'interno dell'azienda. I parametri di acquisizione impiegati sono quelli della normale sequenza di diffusione nello scanning della prostata che

saranno poi illustrati nel capitolo seguente. Le misure sono state ripetute in tre giorni differenti per valutare anche la riproducibilità nel tempo.



Figura 3.3 Fantoccio riempito di olio minerale fornito dalla casa madre. L'acquisizione del fantoccio in diffusione è stata utilizzata per un interconfronto tra le misure su PACS e su Workstation della macchina.

Sulle immagini di diffusione sono state prodotte delle ROI circolari di area di circa 100 mm^2 su tre slices, poste all'inizio, centro e fine del fantoccio, lungo la direzione assiale longitudinale del fantoccio. In ciascuna fetta sono state disegnate cinque diverse ROI, al centro ed in quattro posizioni periferiche (figura 3.4), analogamente a quanto avviene per il controllo di uniformità dell'immagine in TC, e sono stati misurati i valori di ADC. E' stato calcolato il valore medio tra le tre fette su ogni singola posizione della ROI per ottenere infine un valore medio complessivo sull'intera acquisizione. Il valore è stato ottenuto con la stessa procedura di misura sia sulla Workstation che sul PACS.

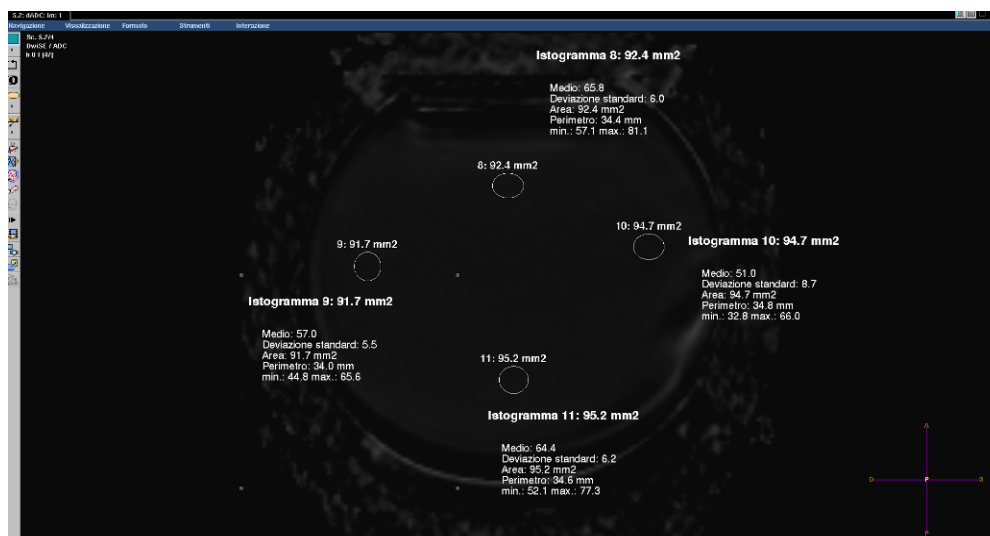


Figura 3.4 Schema delle 5 ROI di misura. L'immagine proviene dalla Workstation della RM e mostra solo le 4 posizioni a 0°, 90°, 180° e 270° secondo un ideale cerchio goniometrico posto all'interno del fantoccio. Analoghe misure sono state effettuate su una postazione PACS per permetterne il confronto.

In tabella 3.1 sono mostrati i risultati delle misure sulla Workstation Philips nei tre diversi giorni di misura nelle 5 posizioni predefinite, ovvero al centro del fantoccio, e alle posizioni periferiche a 0°, 90°, 180° e 270° (figura 3.4). La temperatura della sala al momento delle acquisizioni si è mantenuta costante a 17°C, come segnalato da sensori posti all'interno della sala magnete.

Giorno 1		Giorno 2		Giorno 3	
	ADC (mm²/s)		ADC (mm²/s)		ADC (mm²/s)
<i>Centro</i>	43,7	<i>Centro</i>	33,1	<i>Centro</i>	37,4
<i>0°</i>	48,6	<i>0°</i>	34,9	<i>0°</i>	42,1
<i>90°</i>	47,1	<i>90°</i>	32,2	<i>90°</i>	45,9
<i>180°</i>	42,5	<i>180°</i>	32,2	<i>180°</i>	32,3
<i>270°</i>	48,1	<i>270°</i>	37,4	<i>270°</i>	34,8
<i>M±DS</i>	46,0±2,7		34,0±2,2		38,6±5,5

Tabella 3.1 Risultati delle misure effettuate in Workstation in tre giorni diversi per verificare la variabilità delle misure in diverse zone del fantoccio ed in diversi giorni. M e DS stanno rispettivamente per media e deviazione standard.

La tabella 3.1 mostra una differenza massima tra i valori medi nei singoli giorni del 26% sebbene la variabilità giornaliera sia più bassa. Il valore si potrebbe accettare tenendo conto di come la diffusione sia una metodica molto difficile da riprodurre in giorni diversi perché relativa a moti microscopici delle molecole d'acqua [40]. Le stesse misure sono state effettuate sulle medesime immagini su una delle postazioni PACS presenti all'interno dell'azienda (tabella 3.2).

Giorno 1		Giorno 2		Giorno 3	
	ADC (mm ² /s)		ADC (mm ² /s)		ADC (mm ² /s)
<i>Centro</i>	143,8	<i>Centro</i>	125,1	<i>Centro</i>	107,7
<i>0°</i>	153,5	<i>0°</i>	115,8	<i>0°</i>	136,3
<i>90°</i>	159,5	<i>90°</i>	125,6	<i>90°</i>	148,3
<i>180°</i>	139,8	<i>180°</i>	130,8	<i>180°</i>	115,3
<i>270°</i>	154,8	<i>270°</i>	112,5	<i>270°</i>	135,7
<i>M±DS</i>	150,3±8,2		122,0±7,6		128,7±16,7

Tabella 3.2 Risultati delle misure effettuate su una postazione PACS in tre giorni diversi per verificare la variabilità delle misure in diverse zone del fantoccio ed in diversi giorni. M e DS stanno rispettivamente per media e deviazione standard.

I risultati del PACS mostrano una variabilità massima tra i diversi giorni di misura di circa il 20% confermando la stessa riproducibilità delle misure in Workstation. Si è proceduto quindi al confronto delle misure Workstation vs PACS.

Giorno 1		Giorno 2		Giorno 3	
Workstation	PACS	Workstation	PACS	Workstation	PACS
ADC (mm ² /s)	ADC (mm ² /s)	ADC (mm ² /s)	ADC (mm ² /s)	ADC (mm ² /s)	ADC (mm ² /s)
46,0	150,3	34,0	122,0	38,6	128,7
<i>Differenza %</i>		<i>Differenza %</i>		<i>Differenza %</i>	
-226%		-259%		-233%	

Tabella 3.3 Confronto tra le misure su Workstation e PACS. Il risultato evidenzia una notevole discrepanza tra le misure e certifica la necessità di effettuare misure di ADC sempre sulla stessa postazione, preferibilmente sulla Workstation per evitare artefatti dal trasferimento delle immagini sul PACS.

Il risultato dalla tabella 3.3 evidenzia una differenza di oltre il 200% tra le misure in Workstation e sul PACS. Il risultato ottenuto conferma la necessità di predisporre ed eseguire delle verifiche sui sistemi PACS, nonché di condividerne il risultato con gli operatori clinici, oltre che con la ditta costruttrice del sistema PACS. In attesa della risoluzione tecnica della problematica emersa, si è stabilito di effettuare le misure solo sulla Workstation per evitare importanti errori sistematici dovuti al passaggio dalla Workstation al PACS.

Nell'ottica di voler individuare nel valore di ADC un possibile biomarker, risulta evidente l'importanza di attribuire all'ADC un valore univocamente determinato, e non dipendente dall'apparecchiatura utilizzata. Questo è un passaggio molto complesso, ad oggi non raggiunto neanche in Medicina Nucleare nel confronto di indici semi quantitativi tra diverse PET [79].

3.2.2 Controlli di qualità in diffusione

L'utilizzo della tecnica di diffusione è molto importante grazie alla possibilità di quantificazione che offre attraverso il valore di ADC. Lo sviluppo di metodologie che permettano di ottimizzare e standardizzare l'acquisizione è quindi fondamentale. Il protocollo impiegato presso l'A.O.E. Cannizzaro trae spunto da quello sviluppato e pubblicato in letteratura dal Gruppo di Lavoro "Quantificazioni e interconfronti in RM" dell'Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM) [38]. I controlli hanno previsto il calcolo dell'ADC per due diversi b-value massimi (b_{\max}) (1000 s/mm^2 e 3000 s/mm^2); e la valutazione della riproducibilità temporale a breve termine delle misure di diffusione, basata sull'esecuzione di cinque misure ad intervalli di pochi minuti l'una dall'altra solo in un caso ($b_{\max} 1000 \text{ s/mm}^2$). Le acquisizioni sono state effettuate su un fantoccio a forma di bottiglia (figura 3.5) riempito con una soluzione acquosa (2

mM di esaidrato di NiCl_2 e 0,5 g/L di NaN_3), fornito dal Gruppo di Lavoro AIFM a tutti i partecipanti.



Figura 3.5 Posizionamento del fantoccio a forma di bottiglia all'interno della bobina head per il controllo di qualità in diffusione.

Il fantoccio è stato lasciato nella sala magnete un giorno prima dell'acquisizione per permettere il raggiungimento di un buon equilibrio termico. All'atto della misura il fantoccio è stato posizionato al centro della bobina head (8 canali) in modo che gli assi del contenitore fossero paralleli agli assi della bobina. Inoltre il centro del fantoccio è stato fatto coincidere con l'isocentro dello scanner. E' stata registrata la temperatura di 18°C all'interno della sala magnete prima dell'inizio dell'acquisizione, attendendo circa 20 minuti dopo il posizionamento per permettere una buona stabilizzazione del liquido. L'acquisizione ha previsto l'acquisizione di una serie di diffusione a b_{max} di 1000 s/mm^2 con step di 100 s/mm^2 , ed un'altra con b_{max} di 3000 s/mm^2 con step di 500 s/mm^2 . In tutte le acquisizioni si è partiti da $b=0 \text{ s/mm}^2$ per arrivare al massimo valore. I b-value sono stati scelti in modo da utilizzare valori impiegati nella pratica clinica. Il

gradiente di diffusione è stato applicato lungo la direzione di scansione assiale. Ognuno dei dataset è stato poi così analizzato: una ROI è stata posta al centro del fantoccio, facendo attenzione ad escludere eventuali effetti di bordo, registrando il valore medio dei pixel nella regione d'interesse. Il valore di ADC è stato calcolato applicando un fit esponenziale dell'equazione 1.7 del capitolo 1 sia per le cinque misure effettuate a $b=1000 \text{ s/mm}^2$ che per quella a $b=3000 \text{ s/mm}^2$. In tabella 3.4 sono riportati tutti i valori di ADC ricavati dalle sei diverse misure.

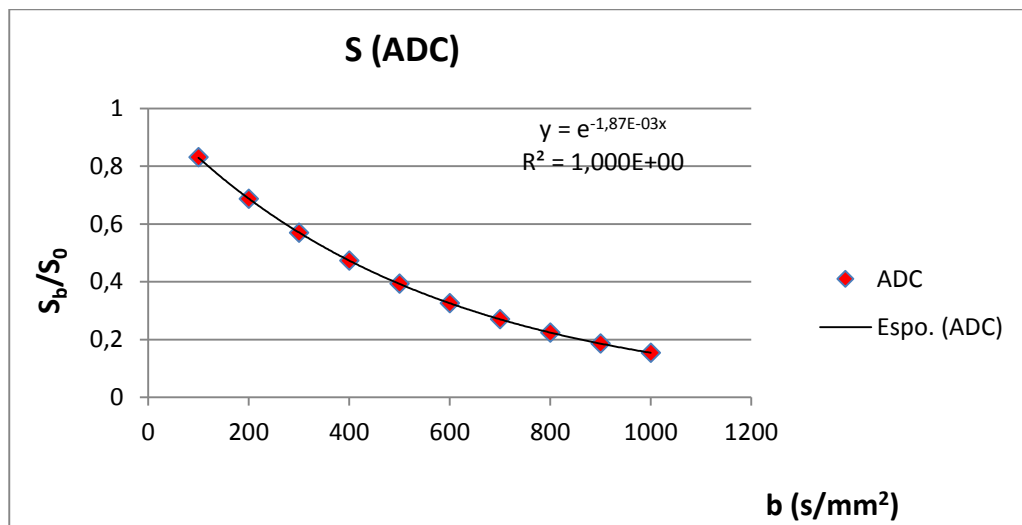


Figura 3.6 Fit esponenziale di una delle cinque misure a b_{\max} di 1000 s/mm^2 con step di 100 s/mm^2 tra un punto ed il successivo.

# Acquisizione	b_{\max} (s/mm^2)	ADC ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Media ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)
1	1000	1,857	$1,865 \pm 0,005$
2	1000	1,865	
3	1000	1,870	
4	1000	1,870	
5	1000	1,864	
6	3000	1,846	1,846

Tabella 3.4 ADC ottenuti dal fit esponenziale dei punti sperimentali da ogni singola acquisizione. Nell'ultima colonna si trova il valore medio delle cinque acquisizioni con lo stesso b_{\max} , per una valutazione di riproducibilità tra le misure.

Dalla tabella 3.4 si evince immediatamente come le cinque misure con lo stesso b_{\max} sono pressoché uguali vista la deviazione standard tra le misure quasi nulla ed una differenza tra il valore minimo ed il valore massimo dello 0,7%. Inoltre la differenza tra l'ADC ottenuto con b_{\max} 1000 s/mm² e quello con b_{\max} 3000 s/mm² è dell'1%, dimostrando un'indipendenza dell'ADC dal b_{\max} e dagli step utilizzati.

Successivamente sono stati confrontati i valori dell'ultima colonna della tabella 3.4 con i singoli valori di ADC ottenuti dalla linearizzazione dell'equazione 1.7 del capitolo 1 nella 3.1. Lo scopo è stato quello di confrontare i valori di ADC calcolati con due metodi differenti.

$$ADC = \frac{1}{b} \ln \frac{S_0}{S_b} \quad (3.1)$$

Nella 3.1 il valore di ADC è stato ottenuto considerando coppie di valori in cui S_0 è il segnale a $b=0$ s/mm² e S_b il segnale nell'immagine di diffusione a valore $b \neq 0$. Quindi ad esempio in un'acquisizione a b_{\max} 1000 s/mm² sono stati ottenuti 10 diversi valori di ADC dal confronto del singolo step di 100 s/mm² con il valore a $b=0$ s/mm². In tabella 3.5 viene riportata la differenza massima percentuale tra il valore di ADC ottenuto col fit esponenziale dei punti sperimentali e il valore di ADC ottenuto dalla 3.1 per ogni singola acquisizione.

# Acquisizione	b_{\max} (s/mm ²)	Deviazione % massima
1	1000	-0,8
2	1000	-0,8
3	1000	-3,0
4	1000	-0,8
5	1000	-1,4
6	3000	1,1

Tabella 3.5 Deviazione % massima tra il valore ottenuto dal fit esponenziale ed il singolo ADC ottenuto dalla 3.1.

La tabella 3.5 mostra subito come le differenze siano minime (all'interno del 3%) e quindi come l'ADC possa essere misurato con entrambi i metodi

ottenendo lo stesso risultato e dimostrando un'indipendenza dal b-value utilizzato.

3.2.3 Controlli di qualità in spettroscopia

I protocolli di controlli di qualità in spettroscopia hanno come obiettivo principale quello di stabilire delle metodologie di verifica della misura di rapporti in relativo tra le aree dei picchi di diversi metaboliti.

La conoscenza delle concentrazioni è una condizione necessaria affinché il sistema funzioni bene, ma è realistico pensare che le condizioni ambientali possano introdurre errori casuali non valutabili [50,80–83]. La proposta di protocollo in atto presso l'A.O.E. Cannizzaro è stata realizzata seguendo le indicazioni dello stesso Gruppo di Lavoro AIFM che ha sviluppato il protocollo per la diffusione. Le misure sono state eseguite utilizzando un fantoccio che consiste in una sfera d'acqua con alcuni metaboliti disciolti in essa ed è stato utilizzato da diversi centri in tutta Italia per un confronto tra i diversi scanner installati nelle aziende ospedaliere. Nell'ottica dei controlli di qualità l'analisi si è concentrata solamente sull'analisi del picco del segnale spettroscopico dell'acqua.

Il protocollo del controllo di qualità consta di una prima fase di preparazione che prevede di lasciare il fantoccio all'interno della sala magnete almeno il giorno prima dell'acquisizione, allo scopo di permettere il raggiungimento di un equilibrio termico tra la sala e il fantoccio.



Figura 3.7 Set-up per la misura di controlli di qualità di spettroscopia. Si noti il fantoccio a forma di sfera all'interno della bobina head.

Il giorno della misura il fantoccio viene posizionato all'isocentro dello scanner al centro della bobina head e si attendono 15 minuti per permettere una buona stabilizzazione del liquido (figura 3.7). Inoltre viene registrata la temperatura all'interno della sala magnete all'inizio e alla fine dell'acquisizione. Viene eseguito uno scout preliminare per verificare la centratura del fantoccio, si utilizza la scansione di tipo PRESS senza soppressione dell'acqua in single voxel con i seguenti parametri: dimensione del VOI di $20 \times 20 \times 20 \text{ mm}^3$ posizionato al centro del fantoccio, T_E di 37 ms e T_R di 4000 ms. La misura viene ripetuta due volte spostando il centro del VOI prima di 4 cm in direzione alto-basso e poi in direzione destra-sinistra; di altre 4 volte cambiando ogni volta le dimensioni del VOI in 10, 15, 25 e 30 mm di lato. Infine vengono effettuate altre 4 misure a T_E di 100, 150, 300 e 400 ms (tabella 3.6). Lo stesso set di misure va ripetuto in 5 giorni differenti per valutarne la riproducibilità.

# Acquisizione	T _E (ms)	Dimensioni del voxel (mm ³)	Posizione del voxel
1	37	20x20x20	centro
2	37	20x20x20	4 cm in direzione alto-basso
3	37	20x20x20	4 cm in direzione destra-sinistra
4	37	10x10x10	centro
5	37	15x15x15	centro
6	37	25x25x25	centro
7	37	30x30x30	centro
8	100	20x20x20	centro
9	150	20x20x20	centro
10	300	20x20x20	centro
11	400	20x20x20	centro

Tabella 3.6 Riassunto delle acquisizioni effettuate in una singola sessione di misura. Sono illustrati solamente i parametri che vengono variati nel protocollo d'acquisizione.

Gli spettri sono stati processati con il software jMRUI [84] ottenendo i seguenti parametri: frequenza, ampiezza, larghezza e fase del segnale con relative deviazioni standard e rapporto segnale/rumore. La frequenza rappresenta il centroide del picco, la larghezza del segnale consiste nell'intervallo di frequenze di cui è composto la gaussiana dello spettro, l'ampiezza consiste nell'intensità e quindi nell'altezza del picco dello spettro ed infine la fase è la traslazione in termini angolari di una frazione di periodo trascorsa rispetto ad un tempo fissato (figura 3.8).

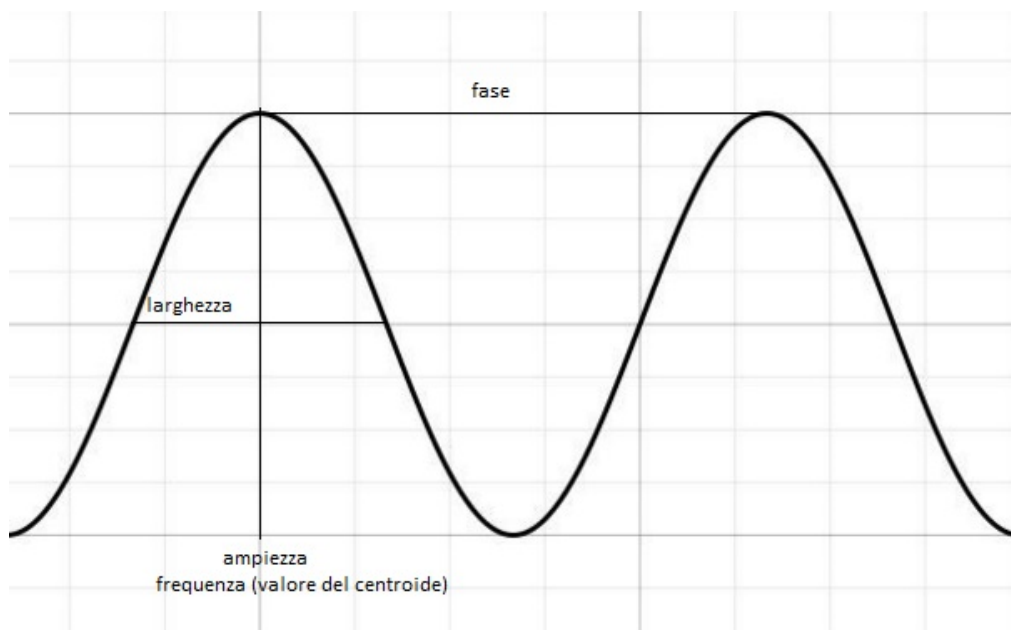


Figura 3.8 Rappresentazione schematica dei parametri analizzati dai singoli spettri ottenuti dalle acquisizioni dei controlli di qualità in spettroscopia: ampiezza, larghezza, fase e valore centrale della gaussiana in termini di frequenza.

Da queste informazioni si è potuto calcolare il valore medio dell'area sotto il picco dell'acqua, ottenibile in prima analisi come il prodotto della larghezza per l'ampiezza del segnale per ognuna delle singole acquisizioni, ottenendo un valore medio tra le tre acquisizioni a diversa posizione del voxel (acquisizioni 1, 2 e 3 della tabella 3.6) ed a diverso tempo di rilassamento T_2 calcolato dalle misure al variare del T_E (acquisizioni 4, 5, 6 e 7). E' stata valutata anche la correlazione lineare sia in ampiezza che in larghezza di picco al variare delle dimensioni del voxel (acquisizioni 8, 9, 10 e 11). Le misure sono poi state trasmesse al coordinatore del gruppo di lavoro AIFM al fine di procedere ad una inter valutazione tra tutti i centri aderenti allo studio multicentrico.

In tabella 3.7 sono riassunti i risultati della misura dell'area sotto il picco dell'acqua nelle cinque acquisizioni a diversi giorni con relativa ampiezza (H), larghezza (L) ed area per ogni singola posizione del voxel.

	Giorno 1		
	H	L	Area
Centro	12,1	5,9	71,4
4 cm alto-basso	10,4	26,6	276,6
4 cm destra-sinistra	11,9	4,0	47,6
Media	11,5	12,2	140,3

	Giorno 2		
	H	L	Area
Centro	11,3	5,9	66,7
4 cm alto-basso	11,1	4,4	48,8
4 cm destra-sinistra	11,8	8,6	101,5
Media	11,4	6,3	71,9

	Giorno 3		
	H	L	Area
Centro	11,7	6,0	70,2
4 cm alto-basso	12,3	5,3	65,2
4 cm destra-sinistra	13,1	8,7	114,0
Media	12,4	6,7	82,4

	Giorno 4		
	H	L	Area
Centro	12,8	5,8	74,2
4 cm alto-basso	10,4	2,7	28,1
4 cm destra-sinistra	11,9	4,1	48,8
Media	11,7	4,2	49,1

	Giorno 5		
	H	L	Area
Centro	12,1	5,3	64,1
4 cm alto-basso	11,0	1,8	19,8
4 cm destra-sinistra	11,8	4,6	54,3
Media	11,6	3,9	45,4

(a)

H (media \pm dev.std)	L (media \pm dev.std)	Area (media \pm dev.std)
11,7 \pm 0,4	6,6 \pm 3,3	77,7 \pm 37,9

(b)

Tabella 3.7 Ampiezza (H), larghezza di banda (L) ed area dei segnali provenienti dall'acqua per ogni singola sessione (a). Nella (b) i valor medi complessivi di H, L e dell'area con relative deviazioni standard. E' espresso tutto in unità arbitrarie.

In attesa che il Gruppo di Lavoro elabori i risultati del confronto dei dati ricevuti da tutti i centri aderenti, al momento è già possibile effettuare alcune considerazioni, interne alla nostra realtà, sui dati acquisiti. In particolare, appare evidente la forte variabilità della larghezza di banda tra le singole misure, che si riflette sul valore dell'area del segnale dell'acqua, affetto da una deviazione standard di quasi il 50%. Risulta molto più riproducibile l'ampiezza del segnale (H), con una variabilità che si attesta al 3%.

Il secondo dato calcolato è stato quello del T_2 del fantoccio a partire da acquisizioni a diversi valori del tempo di eco del segnale. Rappresentando l'ampiezza del segnale al variare dei tempi di eco si sono ottenute curve come quella riportata in figura 3.9.

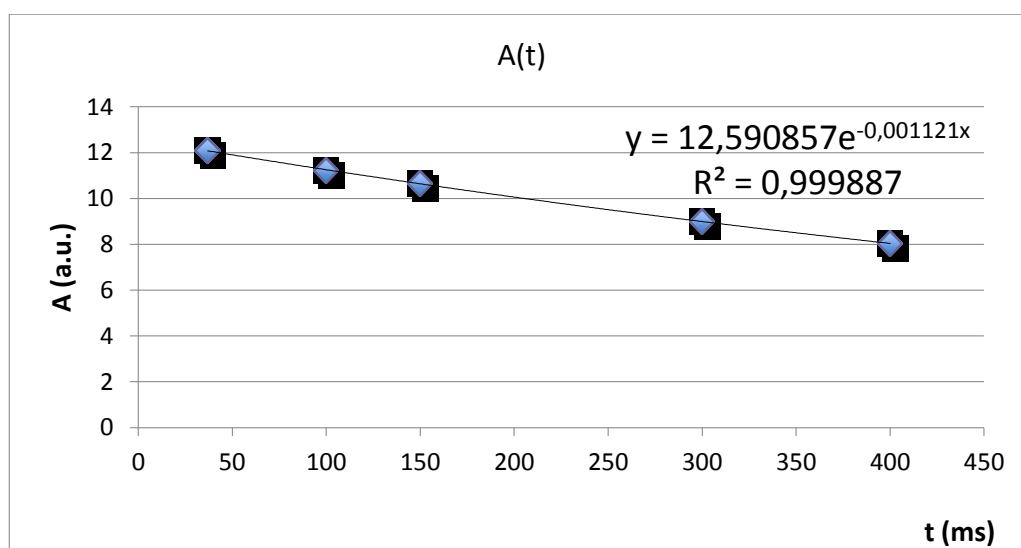


Figura 3.9 Ampiezza del segnale in funzione del tempo al variare del tempo di eco nell'acquisizione di spettroscopia a singolo voxel.

L'andamento del segnale è, come già visto nel capitolo 1 nell'equazione 1.4, di tipo esponenziale, e dipende dal rapporto sull'esponenziale T_E/T_2 .

È stato quindi ricavato il T_2 attraverso la regressione lineare di questa curva ottenendo un valore per ciascuna delle 5 giornate di misura. I T_2 ottenuti sono nella tabella 3.8.

T_2 (ms)	Valore medio (ms) $935,4 \pm 45,9$
891,8	
886,0	
954,6	
949,8	
994,7	

Tabella 3.8 I valori di T_2 nelle cinque sessioni di misura con il relativo valore medio.

Il risultato è molto buono in termini di bassa variabilità delle misure, all'interno del 5%, e quindi garantendo un'alta riproducibilità della curva.

L'ultima analisi ha riguardato la valutazione dell'ampiezza e della FWHM del segnale al variare del volume del voxel. L'obiettivo è stato quello di valutare la linearità tra le due variabili e la riproducibilità nel tempo. In figura 3.10 è illustrata la curva relativa ad una sessione di misura.

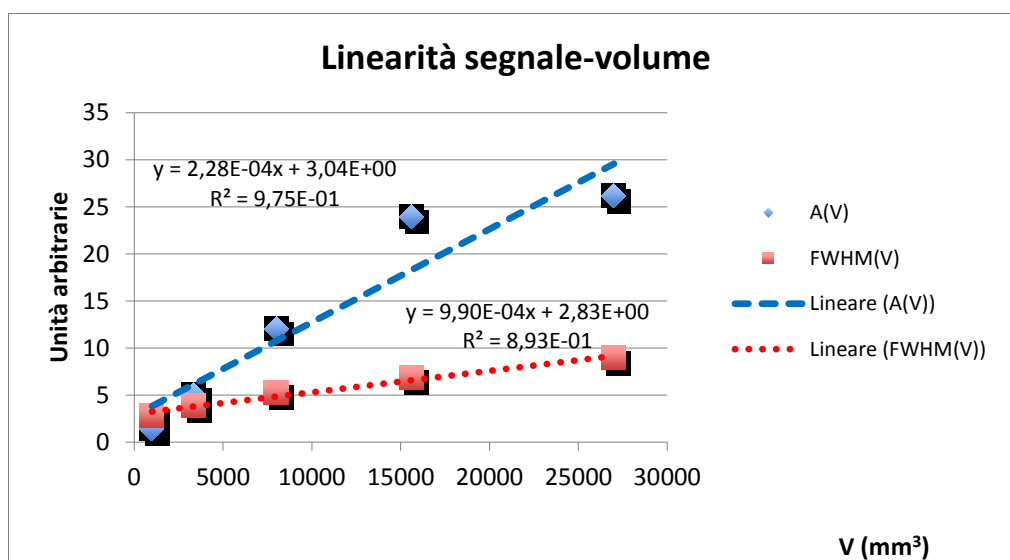


Figura 3.10 Ampiezza e FWHM del segnale dell'acqua in funzione del volume del voxel.

In tabella 3.9, considerando i due fit lineari del tipo $A(V) = m_1 V + q_1$, e $FWHM(V) = m_2 V + q_2$, ottenuti dai dati per ogni sessione di misura, sono riportati i coefficienti m e q delle rette. Inoltre è stata valutata anche la linearità dei punti sperimentali, attraverso il coefficiente di correlazione lineare R^2 di Bravais-Person [85].

<i>Acquisizione</i>	m_1	q_1	m_2	q_2
1	9,89E-04	2,77E+00	2,39E-04	3,21E+00
2	4,42E-04	5,41E+00	1,62E-04	3,40E+00
3	9,32E-04	2,87E+00	1,45E-04	3,93E+00
4	5,70E-04	4,24E+00	2,52E-04	3,18E+00
5	9,90E-04	2,83E+00	2,28E-04	3,04E+00
Media	7,85E-04	3,63E+00	2,05E-04	3,35E+00

(a)

<i>Acquisizione</i>	R^2 ($A(V)$)	R^2 ($FWHM(V)$)
1	0,89	0,95
2	0,65	0,79
3	0,89	0,69
4	0,79	0,97
5	0,89	0,98
Media	0,82	0,88

(b)

Tabella 3.9 Parametri dei fit lineari nella relazione tra ampiezza e FWHM col volume del voxel. Nella tabella (a) si trovano la pendenza (m) e l'intercetta (q) della retta con l'asse y . Nella tabella (b) ci sono i diversi R^2 , indicatori della linearità della serie di punti sperimentali.

I risultati relativi alla linearità dei punti sperimentali sono buoni per entrambe le funzioni, come si può evincere dai valori di R^2 pari a 0,82 per $A(V)$ ed a 0,88 per $FWHM(V)$. Riguardo all' $A(V)$ sembra ci sia un effetto di saturazione ad alto volume, e si attendono i risultati complessivi dell'intero Gruppo di Lavoro per giungere a delle conclusioni definitive. La riproducibilità è altrettanto rispettata visto che i diversi m e q delle rette sono sempre all'interno dello stesso ordine di grandezza, con una variabilità massima all'interno del 10% tra i singoli valori.

4. Risonanza magnetica multiparametrica della prostata: analisi dei dati clinici

4.1 Introduzione

La seconda parte del lavoro ha coinvolto un gruppo multidisciplinare costituito dal Medico Radiologo, dal Medico Urologo, dall'Anatomo-patologo e dall'Esperto in Fisica Medica, e ha avuto come obiettivo l'ottimizzazione della prestazione sanitaria legata all'impiego di dati multiparametrici estratti dagli esami RM per la diagnosi del tumore alla prostata.

Il primo passaggio è stato quello di confronto e condivisione dei punti di vista delle figure professionali coinvolte nel lavoro multidisciplinare. In particolare:

- Il Medico Radiologo ha evidenziato la necessità di parametrizzare il risultato dell'indagine diagnostica per quantificare meglio le varie acquisizioni e ottenere un metodo di valutazione operatore indipendente.
- Il Medico Urologo ha sottolineato l'importanza di ottenere un'informazione accurata dal Medico Radiologo sull'esito della RM per le successive scelte nel percorso clinico del paziente, tra cui anche la necessità di dover eseguire delle ulteriori biopsie, oggetto di analisi dell'Anatomo-patologo.
- L'Anatomo-patologo ha sottolineato la complessità della correlazione tra il dato di imaging ed il grading della malattia, visto che l'indice di valutazione della patologia (Gleason Score) è un risultato medio e non puntuale. Infatti, in linea di principio, l'Anatomo-patologo potrebbe fornire diversi Gleason Score per varie zone della prostata all'interno della singola biopsia, complicando ma perfezionando l'informazione clinica all'urologo. Questo porterebbe alla ricerca di una eventuale

correlazione tra RM e biopsia puntuale, e non media, e potrebbe essere oggetto di un ulteriore lavoro.

In questo panorama multidisciplinare, il compito dell'Esperto in Fisica medica è stato, oltre alla messa a punto dei protocolli di assicurazione di qualità, esposti nel capitolo precedente, quello di predisporre le metodologie di analisi del dato di RM da correlare con l'informazione clinica.

Il quarto capitolo è quindi focalizzato sull'analisi dei risultati clinici ottenuti dal lavoro combinato tra l'Esperto in Fisica Medica ed il Medico Radiologo, eseguendo uno studio retrospettivo dei casi acquisiti nell'ultimo. Questi risultati sono di notevole importanza non solo per l'informazione clinica addizionale che ne scaturisce ma anche per un confronto con altri centri in possesso di una RM 3T nell'ottica della valutazione delle differenti acquisizioni nella RM multiparametrica della prostata. Uno degli obiettivi dello studio è comprendere quanto alcuni biomarkers estratti dagli esami RM siano più precisi di altri in termini di correlazione con l'outcome del paziente, ad oggi stabilito dalla biopsia. Inoltre la messa a punto di un metodo per la possibile futura introduzione di dati quantitativi come l'ADC può costituire un importante supporto per il clinico, essendo indipendente dalla sua esperienza e da quella del centro. Il processo di implementazione nella pratica clinica dell'impiego dell'indice ADC come strumento di valutazione del grading della malattia è molto lungo in quanto sono pochi gli studi finora condotti e ciò rende significativo il lavoro svolto nella presente tesi.

4.2 Analisi dati

Il team multidisciplinare ha considerato tutti i pazienti provenienti dalla U.O.C. di Urologia dell'A.O.E. Cannizzaro con sospetto di carcinoma della prostata e che nel loro percorso di diagnosi abbiano effettuato una RM a 3T presso l'U.O.C. di Neuroradiologia dello stesso presidio sanitario. Nel periodo gennaio 2013 - dicembre 2015 sono stati arruolati 197 pazienti. L'età media dei pazienti è di 65,03 anni con valori compresi tra 38,43 e 82,11 anni. Il valore medio di PSA è di 11,58 ed il PSA libero 1,77. I dati sono schematizzati in tabella 4.1. Il PSA libero non è altro che l'antigene non legato a proteine di trasporto, e generalmente è interessante considerare il rapporto tra PSA libero e PSA totale ottenuto come la somma di PSA libero e legato. In questo studio il rapporto calcolato è di 0,13 che indica un alto rischio di carcinoma prostatico [86].

Il paziente è stato classificato come sospetto dopo esame digito-rettale da parte dell'urologo ed analisi del sangue con valori elevati di PSA. Successivamente è stato sottoposto a RM prima e/o dopo la biopsia prostatica. Nel caso in cui il paziente avesse effettuato la RM prima della biopsia prostatica lo scopo è stato quello di avere una prima diagnosi nonostante la risposta definitiva sia sempre quella ottenuta con l'esame biottico. Nei casi di biopsia negativa ma valori permanenti di PSA elevati il paziente è stato sottoposto a nuova RM prima di una seconda biopsia mirata.

# pazienti	Età media (Anni)	Range età (Anni)
197	65,03	38,43-82,11
PSA (ng/mL)	PSA libero (ng/mL)	Rapporto PSA libero/ PSA totale
11,58	1,77	0,13

Tabella 4.1 Dati generali dei pazienti coinvolti nello studio. Il rapporto tra PSA è ottenuto come rapporto tra il PSA libero e la somma di PSA legato e libero.

Tutti gli esami RM sono stati acquisiti con l'apparecchiatura Philips Achieva 3T equipaggiata di gradienti di ampiezza di 80 mT/m e slew rate massimo di 200 mT/m/ms. E' stata usata una bobina torso di tipo XL SENSE 16, di tipo phased array a 16 elementi. Il protocollo di acquisizione, che si svolge in circa 40 minuti, è stato il seguente:

- SURVEY iniziale, ovvero l'equivalente di uno scout in TC per centrare il pacchetto di acquisizione sulla prostata.
- T2W_TSE SENSE con: FOV 180 mm, 23 fette di spessore 3,3 mm e nessun gap tra le fette, matrice 276 x 288, fattore turbo 13, fattore EPI 1, T_R di 4372 ms e T_E 80 ms.
- T2W_TSE_cor CLEAR con: FOV 180 mm, 18 fette di spessore 3,0 mm e 1,0 mm di gap tra le fette, matrice 240 x 256, fattore turbo 13, fattore EPI 1, T_R di 3279 ms e T_E 90 ms.
- T2W_TSE_sag CLEAR con: FOV 180 mm, 18 fette di spessore 3,0 mm e 1,0 mm di gap tra le fette, matrice 180 x 256, fattore turbo 17, fattore EPI 1, T_R di 4523 ms e T_E 110 ms.
- T1W_TSE CLEAR con: FOV 180 mm, 23 fette di spessore 3.3 mm e nessun gap tra le fette, matrice 180 x 256, fattore turbo 4, fattore EPI 1, T_R di 515 ms e T_E 10 ms.
- DWI_SSh SENSE con: FOV 280 mm, 18 fette di spessore 3,0 mm e 1,0 mm di gap tra le fette, matrice 112 x 224, fattore turbo 59, fattore EPI 59, T_R di 2200 ms e T_E 68 ms. Le immagini di diffusione sono state acquisite a diversi b value (0, 400, 1000 e 2000 s/mm²) da cui poi si è ricostruita la mappa di ADC.
- Perfusion THRIVE SENSE con: FOV 240 mm, 40 fette di spessore 4,0 mm e 2,0 mm di gap tra le fette, 25 dinamiche, flip angle di 10°, matrice 120 x 240, fattore turbo 22, fattore EPI 1, T_R di 3,0 ms e T_E 1,4 ms.
- 3D_PRESS_140 con: acquisizione multivoxel che copre tutto il volume prostatico, T_R 1400 ms e T_E 140 ms, larghezza di banda 2000 Hz, numero

di medie 2, volume del singolo voxel di 85195,8 mm³, campionamento del segnale 1024.

4.2.1 Confronto dato RM vs dato biopsia

Tutte le immagini sono state analizzate retrospettivamente dal Medico Radiologo in cieco, cioè senza avere informazioni dalla biopsia. Il Medico Radiologo ha fornito una valutazione sul numero di lesioni presenti, ed è stata considerata come positiva ogni RM con almeno una lesione. Inoltre è stato fornito un parere qualitativo sull'esito delle singole tecniche di T₂, diffusione, spettroscopia e perfusione. Il parere è stato poi convertito in una variabile dicotomica considerando positivi i casi in cui il giudizio è stato di significatività delle immagini nella presenza di lesioni e considerando negativi i casi di assenza o dubbio di lesioni.

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	Cognome	Nome	Data di Nascita	Codice Paziente RM	Tipo di Macchina	Data Esame	# Lesioni	Localizzazione
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								

Figura 4.1 Screenshot del format del database utilizzato per catalogare i pazienti.

I dati provenienti dalle valutazioni della RM sono stati incrociati con l'esito della biopsia, effettuata presso l'U.O.C. di Urologia ed analizzata dalla U.O.C. di Anatomia Patologica. La biopsia è considerata ad oggi il gold standard nella diagnosi del carcinoma della prostata e quindi definisce o meno la presenza di patologia nel paziente. Come visto in precedenza, l'esito positivo della biopsia

può essere poi integrato col Gleason Score, che fornisce informazioni sul grading della malattia. Idealmente, la biopsia dovrebbe identificare il 100% dei casi positivi ma in pratica sono presenti delle significative limitazioni alla sensibilità della metodica. Il concetto di gold standard è quindi relativo alla metodica accettata dalla comunità medica e scientifica perché è la migliore disponibile al momento. Sono stati messi a punto degli indicatori statistici che permettano di confrontare la RM con la biopsia per fornire degli elementi oggettivi di comparazione tra le due metodiche.

A questo scopo è stata valutata la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo, il valore predittivo negativo e l'accuratezza diagnostica della RM tenendo come riferimento il dato biotico. In generale questi indicatori statistici identificano le qualità nella capacità di diagnosi di una metodica.

- 1) La *sensibilità* di un esame diagnostico definisce la capacità di identificare i soggetti malati ed è definita come:

$$\frac{V_P}{V_P + F_N} \quad (4.1)$$

Dove V_P sono i veri positivi, ovvero i pazienti risultati positivi alla RM ed alla biopsia e F_N i falsi negativi, ovvero i pazienti risultati negativi alla RM ma positivi alla biopsia. La 4.1 è essenzialmente il rapporto tra i malati identificati dalla RM sul numero di malati complessivi.

- 2) La *specificità* esprime la capacità di identificare i soggetti sani mediante la seguente relazione:

$$\frac{V_N}{V_N + F_P} \quad (4.2)$$

Con V_N veri negativi, cioè il numero di pazienti negativi alla RM ed alla biopsia e F_P i falsi positivi, cioè i pazienti risultati positivi alla RM ma negativi alla biopsia. In analogia alla sensibilità la specificità indica il rapporto tra i pazienti sani secondo la RM sul numero dei sani complessivi.

- 3) Il *valore predittivo positivo* (VPP) indica la probabilità che un paziente positivo alla RM sia poi positivo alla biopsia:

$$\frac{V_P}{V_P + F_P} \quad (4.3)$$

la relazione dà un'indicazione della bontà della metodica nell'identificare i casi malati.

- 4) Il *valore predittivo negativo* (VPN) indica invece la capacità della RM di identificare i casi negativi secondo la relazione:

$$\frac{V_N}{V_N + F_N} \quad (4.4)$$

- 5) L'*accuratezza diagnostica* è la capacità di un test diagnostico di fornire valori corrispondenti alla realtà, espressa in questo caso dalla biopsia. E' una sorta di valore medio tra VPP e VPN e si esprime attraverso:

$$\frac{V_P + V_N}{V_P + V_N + F_P + F_N} \quad (4.5)$$

Sensibilità e specificità sono caratteristici della metodica, quindi un buon risultato corrisponde alla capacità della RM di identificare pazienti sani e malati, e sono indicatori a posteriori sulle capacità della tecnica. VPP e VPN invece rendono l'idea della quota di soggetti malati o sani sul totale di pazienti positivi o negativi al test e danno la probabilità che il paziente positivo alla RM risulti positivo anche alla biopsia. Se ad esempio il VPP fosse del 90%, un paziente positivo al test sarebbe quasi certamente positivo anche alla biopsia.

In tabella 4.2 si trova l'esito della RM per ogni singola metodica e per una valutazione complessiva (a) ed il dato della biopsia (b). Le metodiche sono state considerate non valutabili in alcuni casi: paziente già sottoposto a prostatectomia; paziente mosso durante l'acquisizione; seri problemi che hanno portato all'arresto dell'esame, come ad esempio la sensazione di claustrofobia. Partendo da questi valori è stata effettuata un'analisi dettagliata di ogni singola metodica.

Risonanza Magnetica	Positivo	Negativo	Non valutabile
T ₂	57	140	-
Diffusione	57	135	5
Spettroscopia	61	120	16
Perfusione	59	135	3
RM complessiva	87	110	-

(a)

Biopsia	Positiva	Negativa
Esito	48	149

(b)

Tabella 4.2 Nella (a) l'esito del dato di RM valutato per singola metodica e nel complesso. La RM è stata valutata positiva nel complesso se almeno una delle quattro metodiche avesse dato esito positivo. Nella (b) invece l'esito biptico.

L'analisi è cominciata dalla valutazione degli indicatori statistici confrontando la biopsia col risultato complessivo della RM (tabella 4.3).

RM complessiva				
V _P	V _N	F _P	F _N	TOTALE
35	97	52	13	197
Sensibilità	Specificità	VPP	VPN	Accuratezza
72,9%	65,1%	40,2%	88,2%	67,0%

Tabella 4.3 Risultati ottenuti dall'esito complessivo della RM col dato della biopsia prostatica. Un vero positivo è un paziente positivo alla RM ed alla biopsia prostatica, mentre un falso positivo è un paziente positivo alla RM ma negativo alla biopsia. Analoghi ragionamenti si replicano per i veri e i falsi negativi.

L'esito fornito dalla tabella 4.3 è che la sensibilità e la specificità sono rispettivamente del 72,9% e del 65,1%, confermando che la metodica ha una buona capacità di identificare pazienti sani e malati, sebbene questi valori siano ancora lontani da un ipotetico futuro utilizzo della RM in sostituzione della biopsia. L'alto risultato del VPN (88,2%) esprime le forti capacità della RM di individuare i pazienti negativi alla biopsia. Il VPP del 40,2% incide sull'accuratezza complessiva della metodica che si assesta al 67,0%.

Successivamente si è proceduto alla valutazione statistica nel confronto tra la singola metodica e la biopsia (tabelle 4.4).

T ₂				
V _P	V _N	F _P	F _N	TOTALE
28	120	29	20	197
Sensibilità	Specificità	VPP	VPN	Accuratezza
58,3%	80,5%	49,1%	85,7%	75,1%

DIFFUSIONE				
V _P	V _N	F _P	F _N	TOTALE
28	117	29	18	192
Sensibilità	Specificità	VPP	VPN	Accuratezza
60,9%	80,1%	49,1%	86,7%	75,5%

SPETTROSCOPIA				
V _P	V _N	F _P	F _N	TOTALE
12	88	49	32	181
Sensibilità	Specificità	VPP	VPN	Accuratezza
27,3%	64,2%	19,7%	73,3%	55,2%

PERFUSIONE				
V _P	V _N	F _P	F _N	TOTALE
24	113	35	22	194
Sensibilità	Specificità	VPP	VPN	Accuratezza
52,2%	76,4%	40,7%	83,7%	70,6%

Tabelle 4.4 Valutazioni statistiche ottenute dal confronto di una singola metodica RM con l'esito della biopsia. Si nota come l'acquisizione in T₂ e la diffusione siano le tecniche con la migliore accuratezza diagnostica.

Il risultato dalle tabelle 4.4 è molto interessante. Le informazioni cliniche ottenute dall'immagine pesata in T₂ e dalla tecnica di diffusione sono le più precise nel discriminare i pazienti sani da quelli malati con un'accuratezza complessiva di oltre il 75%. La perfusione è un parametro altrettanto buono con un'accuratezza poco oltre il 70%. Sulla spettroscopia invece il risultato dell'accuratezza del 55,2% evidenzia limitazioni tecnologiche dovute alla bassa efficienza di acquisizione che si potrebbe migliorare aumentando i tempi dell'esame o, in alternativa, con upgrade tecnologici delle apparecchiature.

4.2.2 Confronto PI-RADS score vs dato biopsia

Una soluzione alternativa per confrontare l'esito della RM è quello di usare lo score PI-RADS per classificare i pazienti: come già descritto in precedenza questo indice è costituito da una scala a 5 punti già precedentemente introdotta. In questo tipo di classificazione lo score 3 rappresenta la situazione dubbia, pertanto più difficile da interpretare, poiché rappresenta un esame RM non totalmente positivo e quindi con riscontri molto variabili sul risultato della biopsia. Al fine di eseguire l'analisi sono stati creati due diversi gruppi: nel

primo (CASO A) è stata considerata la RM come positiva nel caso di score 4 o 5 e quindi negativa in caso di score tra 1 e 3; nel secondo (CASO B) la RM è stata considerata come positiva nel caso di score tra 3 e 5 e negativa per i rimanenti score. Le due diverse opzioni sono state incrociate con il gold standard rappresentato dalla biopsia per valutare gli stessi indicatori statistici calcolati in precedenza (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo, accuratezza diagnostica).

La tabella 4.5 riassume gli indicatori statistici nel CASO A mentre la tabella 4.6 è relativa al CASO B.

CASO A (RM POSITIVA PER PI-RADS 4 E 5)				
V_P	V_N	F_P	F_N	TOTALE
25	129	18	25	197
Sensibilità	Specificità	VPP	VPN	Accuratezza
50,0%	87,8%	58,1%	83,4%	78,2%

Tabella 4.5 Calcolo degli indicatori statistici nel caso in cui la RM è stata considerata positiva per PI-RADS score di 4 e 5.

CASO B (RM POSITIVA PER PI-RADS 3, 4 E 5)				
V_P	V_N	F_P	F_N	TOTALE
35	96	53	13	197
Sensibilità	Specificità	VPP	VPN	Accuratezza
72,9%	64,4%	39,8%	88,1%	66,5%

Tabella 4.6 Calcolo degli indicatori statistici nel caso in cui la RM è stata considerata positiva per PI-RADS score di 3, 4 e 5.

Il confronto dei risultati dalle tabelle 4.5 e 4.6 è molto interessante; il caso in cui la RM viene considerata positiva per PI-RADS score di 3, 4 e 5 è molto simile alla situazione in cui basta una lesione individuata con qualsiasi metodologia della multiparametrica per definire positiva la RM. Un risultato diverso invece si ottiene restringendo la positività RM ai PI-RADS 4 e 5 (tabella 4.5): in questo caso sia la specificità che il VPN raggiungono valori vicini al 90%, quindi la RM potrebbe anche essere utilizzata in futuro per ridurre il numero di biopsie al paziente. Una proposta potrebbe essere quella di biopsizzare la prostata solo in caso di PI-RADS 4 e 5 ed invece di seguire un percorso di sorveglianza attiva nei casi rimanenti.

Dei 43 pazienti classificati con PI-RADS 3 sono risultati positivi alla biopsia 10 pazienti; questa è un'ulteriore conferma della tendenza dello score 3 ad identificare pazienti negativi alla biopsia. Con una casistica più numerosa si potrebbe valutare l'eventuale costanza nel rapporto tra casi positivi e negativi, al momento di 1/3. Ciò vuol dire che non avendo effettuato ad oggi la biopsia su questi pazienti si sarebbero persi il 33% di pazienti positivi, evitando però al rimanente 67% questa fastidiosa procedura clinica.

4.2.3 Valutazione della diffusione

La tecnica di diffusione è la più importante nella valutazione da parte del clinico nella RM multiparametrica per il carcinoma della prostata. Il suo valore è infatti di 2 punti nello score PI-RADS, a conferma che un paziente positivo alla diffusione sarà molto più probabilmente positivo alla biopsia. Il parametro quantitativo della diffusione è l'ADC, già ampiamente introdotto in precedenza. Su tutte le immagini di diffusione è stata effettuata la seguente analisi: il valore di ADC è stato misurato con l'acquisizione di una ROI al centro della lesione qualora la diffusione fosse stata considerata positiva mentre in caso di assenza di lesioni la ROI è stata presa nella porzione periferica della prostata per avere un dato numerico anche nei casi negativi. E' stato quindi calcolato il valore medio

di ADC tra i pazienti positivi e tra quelli negativi alla biopsia (tabella 4.7), escludendo i 5 casi in cui l'ADC non si è potuto valutare.

	#pazienti individuati (totale)	ADC ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)
Biopsia Positiva	46 (48)	$703,8 \pm 470,1$
Biopsia Negativa	146 (149)	$1936,4 \pm 899,2$

Tabella 4.7 Valore medio di ADC calcolato nel caso di pazienti positivi e negativi alla biopsia. I pazienti individuati non corrispondono al totale perché in 5 casi l'ADC non è stato valutabile.

La tabella 4.7 mostra come i valori medi di ADC nei casi di biopsia positiva e negativa siano molto diversi tra loro, confermando come questo parametro scenda sotto il valore di $1000 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in caso di presenza di lesione. L'alta variabilità delle misure restituisce una deviazione standard molto elevata soprattutto nel caso di biopsia negativa, determinando dei dubbi sulla stabilità statistica del parametro, ma è altrettanto vero che le due gaussiane di valori non sono sovrapposte, come si può evincere dalla figura 4.2.

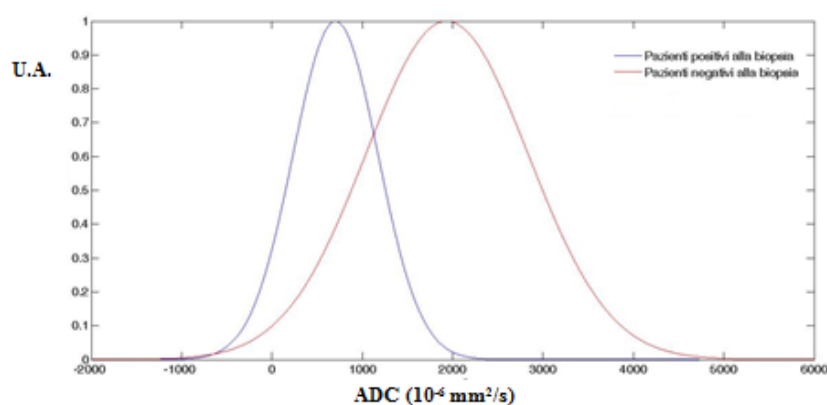


Figura 4.2 Gaussiane delle distribuzioni di ADC nel caso di pazienti positivi e negativi alla biopsia. In blu la distribuzione dei pazienti positivi alla biopsia, mentre in rosso la distribuzione dei pazienti negativi alla biopsia.

Una successiva valutazione è stata quella di cercare un valore soglia tra positivi e negativi tramite curva ROC, acronimo di Receiver Operating Characteristic [85]. La curva ROC è un'analisi della performance diagnostica di un test clinico nel discriminare i pazienti sani da quelli malati. Quando si considera il risultato di una tecnica di diagnosi, suddividendo la popolazione in veri e falsi positivi e negativi, è praticamente impossibile ottenere una perfetta separazione tra veri positivi e veri negativi. Come mostrato in figura 4.3, le due distribuzioni saranno sovrapposte, quindi qualsiasi cut-off si voglia calcolare per separare i pazienti sani da quelli malati, è inevitabile che il valore ottenuto non possa essere generale al 100 %. Nella curva ROC la soglia è calcolata con uno dei vari criteri, in particolare quello ricavato dall'indice di Youden [85].

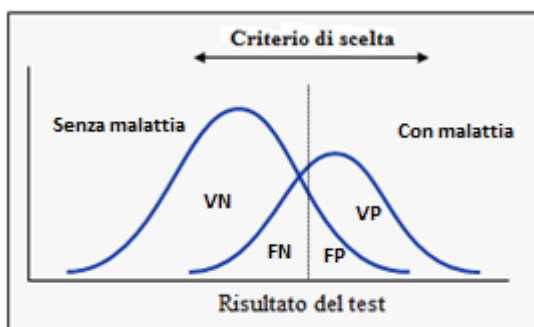


Figura 4.3 Gaussiane delle due popolazioni che distinguono i pazienti sani (VN) da quelli malati (VP). Esiste una zona di sovrapposizione tra le due popolazioni, quella dei falsi negativi (FN) e positivi (FP), quindi l'obiettivo della statistica è quello di fornire una soglia che discrimini al meglio le due gaussiane, sebbene un valore certo sia impossibile da ottenere.

La curva è stata prodotta tramite il software MedCalc [87] (figura 4.4).

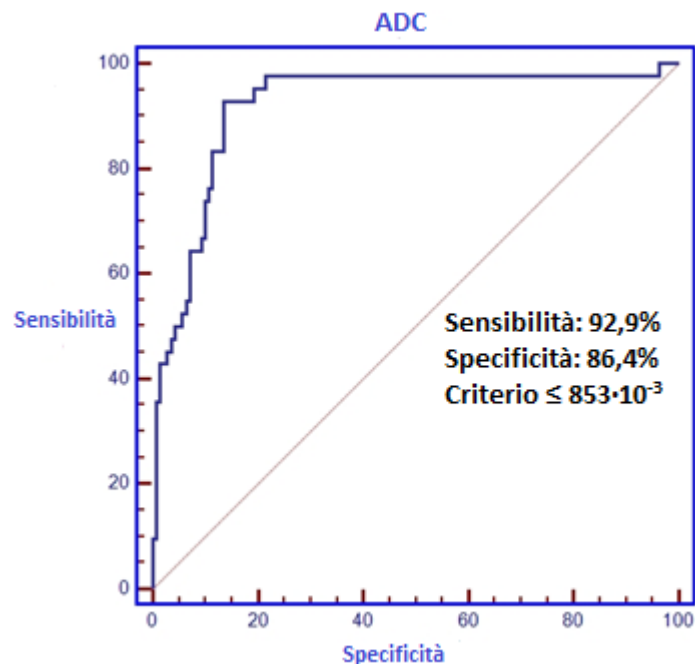


Figura 4.4 Curva ROC dalle misure di ADC sulle immagini di diffusione dei pazienti. Il valore soglia di $853 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ è quello restituito dall'analisi. L'elevato risultato di sensibilità e specificità conferma che la diffusione è la tecnica RM su cui i clinici fanno più affidamento.

Il risultato dalla curva ROC restituisce una soglia di $853 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, con un ottimo output di sensibilità e specificità. Il valore della soglia è confrontabile con quelli già esistenti in letteratura [26–28], confermando quindi le indicazioni generali per i clinici che impongono di alzare il livello d'attenzione quando il valore di ADC è sotto i $1000 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Una valutazione più specifica è stata effettuata individuando i 48 casi positivi alla biopsia, suddividendoli per il risultato della biopsia in termini di grading attraverso il Gleason Score. Dei 48 positivi, 4 sono stati operati e quindi il valore di ADC non è misurabile data l'assenza della prostata. Sono stati tabulati poi i valori medi di ADC a seconda dell'esito dell'esame bioptico (tabella 4.8).

Gleason Score	#pazienti	ADC (10^{-3} mm ² /s)
6 (3+3)	13	750,1 ± 154,8
7 (3+4)	24	625,0 ± 118,3
7 (4+3)	2	543,5 ± 48,5
8 (4+4)	3	485,1 ± 3,9
9 (4+5)	1	508,9
9 (5+4)	1	488,0

Tabella 4.8 Valori medi di ADC in funzione del grading della malattia.

Dalla tabella 4.8 si evince come il valore medio di ADC diminuisca all'aumentare dell'aggressività della malattia. I risultati più concreti statisticamente sono quelli dei casi 6 (3+3) e 7 (3+4) poiché vi è un numero significativo di pazienti; le due distribuzioni di valori sono piccate su valori diversi (rispettivamente $750,1 \cdot 10^{-3}$ mm²/s e $625,0 \cdot 10^{-3}$ mm²/s) nonostante vi sia una piccola sovrapposizione considerando le deviazioni standard. Inoltre i valori delle deviazioni standard in termini di rapporto percentuale rispetto all'ADC medio sono nell'ordine del 20-25%, confermando una sufficiente ma non eccellente stabilità dei valori misurati sulla prostata.

4.2.3 Valutazione della spettroscopia

La tecnica di spettroscopia è una metodica dalle potenzialità enormi per la capacità di fornire informazioni di carattere microscopico. La prima valutazione dalla tabella 4.4 fornisce però dei dubbi sulla potenzialità della tecnica quindi si è tentato di approfondire l'analisi alla ricerca di eventuali miglioramenti. Nel corso della rivisitazione dei casi con il Medico Radiologo è stato utilizzato il software della Philips dedicato all'analisi spettroscopica (SpectroView), uno dei tools presenti nella Workstation di refertazione dell'apparecchiatura. Usando SpectroView è stato calcolato il valore dell'area integrale sotto i picchi di citrato, colina e creatina. Come già introdotto nel capitolo 2, è stato valutato il rapporto tra colina e citrato (Ch/Cit) e tra la somma di creatina e colina con il citrato

((Cr+Ch/Cit). Questi rapporti sono stati calcolati per tutti i pazienti positivi alla spettroscopia e per un campione di pazienti negativi alla spettroscopia. Dei 48 pazienti positivi alla biopsia solo 23 sono stati individuati dalla singola tecnica di spettroscopia, mentre dei 149 pazienti negativi alla biopsia ne sono stati analizzati a campione circa il 50%. In tabella 4.9 sono mostrati i valori ottenuti.

	#pazienti individuati (totali)	Ch/Cit (range)	(Cr+Ch)/Cit (range)
Biopsia positiva	23 (48)	1,25 ± 1,93 (0,11-8,09)	1,12 ± 1,52 (0,02-5,44)
Biopsia negativa	72 (149)	0,30 ± 0,35 (0,03-2,12)	0,46 ± 0,63 (0,02-3,45)

Tabella 4.9 Rapporti Ch/Cit e (Cr+Ch)/Cit e relativo range nei casi di pazienti con biopsia positiva e negativa.

Il risultato della tabella 4.9 mostra come ci sia una variabilità troppo grande nei rapporti Ch/Cit e (Cr+Ch)/Cit per potere effettuare distinzioni nette tra pazienti positivi e negativi. Viste le difficoltà già evidenziate nella tabella 4.4 da questa metodica si conferma che la spettroscopia è una tecnica che da sola ancora non esprime una solida validità diagnostica. L'unica considerazione che si può evincere, che conferma la letteratura [18,19], è che valori minori di 1 in questi rapporti sono sinonimo di un paziente negativo. A tal proposito è stata effettuata una valutazione tramite curva ROC per cercare un valore soglia tra pazienti positivi e negativi (figura 4.4 e figura 4.5). In figura 4.5 è rappresentata la curva ROC per il rapporto Ch/Cit con il risultato di 0,41 come soglia, ma con una bassa specificità e sensibilità come già visto in precedenza. In figura 4.6 si trova la stessa analisi per il rapporto (Cr+Ch)/Cit. Il valore di 1,05 è supportato da una migliore specificità sebbene sia basso in termini di sensibilità quindi non ha una corroborata validità predittiva.

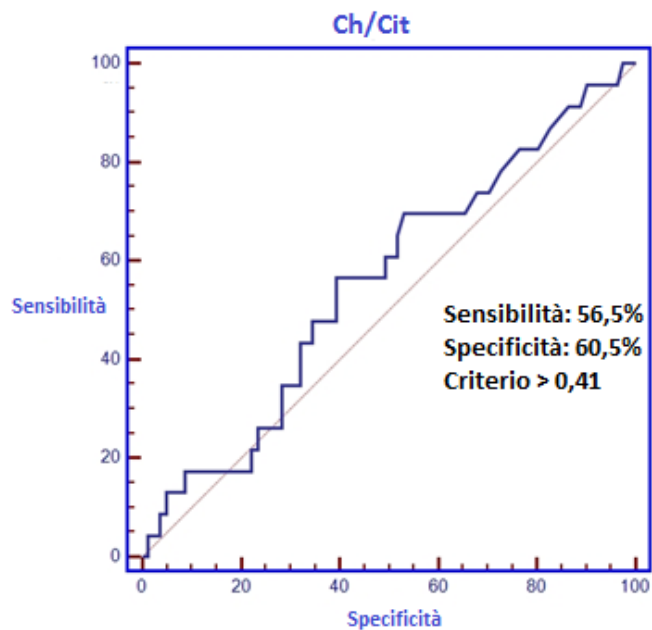


Figura 4.5 Curva ROC dal rapporto Ch/Cit correlato all'esito della biopsia dei pazienti. Il valore di 0,41 è la soglia calcolata per quest'indice per discriminare tra un paziente sano ed uno malato.

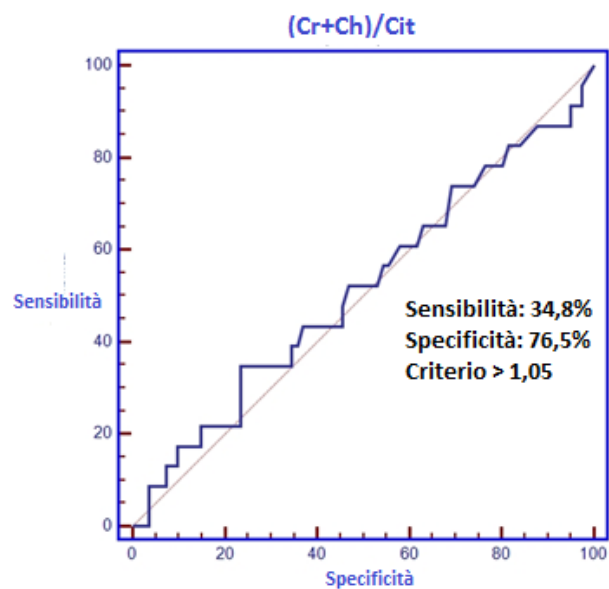


Figura 4.6 Curva ROC dal rapporto (Cr+Ch)/Cit correlato all'esito della biopsia dei pazienti. Il valore di 1,05 è la soglia calcolata per quest'indice per discriminare tra un paziente sano ed uno malato.

Conclusioni

Il presente lavoro di tesi ha avuto come obiettivo lo studio del ruolo dei parametri provenienti dall'acquisizione RM multiparametrica dei pazienti con sospetto di carcinoma prostatico.

Lo studio si è articolato in due fasi: la prima ha riguardato la definizione di un programma di assicurazione della qualità della metodica RM multiparametrica mentre la seconda si è incentrata sull'analisi quantitativa dei parametri associati a ciascuna delle tecniche di acquisizione utilizzate (T_2 , diffusione, perfusione e spettroscopia).

Il programma di assicurazione di qualità ha riguardato in primo luogo l'interconfronto tra l'immagine proveniente dalla Workstation dell'apparecchiatura e quella trasferita al PACS. Le misure condotte in parallelo sulle due postazioni hanno mostrato una forte differenza nel dato di ADC calcolato sulla Workstation rispetto al PACS. Questo risultato ha messo in evidenza l'importanza di informare il Radiologo sulla necessità che l'ADC venga sempre valutato sulla Workstation per evitare di introdurre dei fattori di scala che inficerebbero la misura.

Lo step successivo del programma ha visto l'esecuzione di controlli di qualità specifici in diffusione ed in spettroscopia.

I controlli di qualità in diffusione hanno dimostrato un'indipendenza del valore di ADC dal b_{\max} (ad esempio 1000 e 3000 s/mm²) e dalle modalità di calcolo e la sua riproducibilità giornaliera. I risultati ottenuti hanno evidenziato come l'ADC possa essere calcolato sia dal fit esponenziale di diversi b-value che dal confronto di una coppia tra un segnale a $b=0$ ed uno a $b \neq 0$, trovando delle differenze percentuali massime all'interno del 3%, quindi molto piccole.

I controlli di qualità in spettroscopia hanno indicato l'ampiezza del picco come migliore indicatore della presenza di una molecola, che nel caso dei controlli è stata l'acqua. Inoltre hanno indicato la possibilità di ricavare il T_2 della molecola

dall'acquisizione a T_E variabili ed una buona linearità tra l'ampiezza e la FWHM del segnale con il volume.

La seconda fase dello studio ha riguardato l'analisi del confronto tra il risultato della RM e l'esito della biopsia prostatica, ad oggi considerato il gold standard per la valutazione del carcinoma della prostata. L'analisi ha confermato il buon risultato in termini di accuratezza della metodica di RM multiparametrica (67,0%), soprattutto nella sua specificità, attestatasi all'88,2%. Utilizzando il PI-RADS score, considerando come positivi alla RM i pazienti con uno score tra 4 e 5, l'accuratezza raggiunge addirittura il 78,2%. Una successiva analisi più accurata, basata sul confronto della singola metodica della RM multiparametrica con l'esito della biopsia, ha sottolineato le criticità della metodica di spettroscopia, dovute probabilmente a limitazioni tecnologiche dell'apparecchiatura. In teoria si potrebbe migliorare anche oggi l'efficienza della metodica allungando i tempi di acquisizione della parte di spettroscopia, considerando però d'altra parte che già attualmente l'esame dura circa 40 minuti, e quindi bisognerebbe analizzare attentamente prima il rapporto costi/benefici sul paziente.

Il passaggio conclusivo sulla quantificazione del dato RM di diffusione ha portato a un risultato clinicamente molto rilevante: l'ADC potrebbe essere un parametro molto utile nella discriminazione a priori di un paziente positivo o negativo alla biopsia. Tramite curva ROC si è ottenuto infatti un valore soglia di $853 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, con un ottimo output di sensibilità e specificità, sotto il quale il paziente viene considerato positivo, confermando i risultati preliminari ottenuti dai pochi centri che hanno intrapreso ricerche di questo genere. E' inoltre stata verificata la possibile correlazione del dato di diffusione con il Gleason Score con buoni risultati soprattutto nel confronto di pazienti con grading molto lontani tra loro.

Per quanto riguarda la quantificazione del dato RM di spettroscopia, espresso tramite il rapporto delle aree dei picchi di colina, creatina e citrato, i risultati

ottenuti confermano invece la difficoltà nell'effettuare distinzioni nette tra pazienti positivi e negativi alla biopsia.

Il lavoro di tesi ha quindi portato all'attenzione dei clinici l'importanza della possibilità di una valutazione quantitativa nell'acquisizione di diffusione nella RM multiparametrica della prostata, nell'ottica dell'individuazione di biomarker che possano supportare il Radiologo nella sua diagnosi. Nel caso della spettroscopia il dato quantitativo non è ancora altrettanto affidabile, e dovrebbero essere apportati degli affinamenti nella valutazione della tecnica. In un prossimo futuro, la validazione di biomarker in RM potrebbe rendere la metodica sempre più operatore-indipendente, coadiuvando i clinici nella loro diagnosi.

E' importante cercare di rendere la metodica non solo operatore-indipendente ma anche centro-indipendente. In tal senso risulta indispensabile la definizione di un programma per la garanzia della qualità del dato RM già intrapreso in questo lavoro di tesi. Sarebbe auspicabile una capillarizzazione del programma per la garanzia della qualità tra tutti i centri RM coinvolti nella diagnosi del carcinoma prostatico, in modo tale da valutare in maniera sempre più indipendente il risultato delle misure effettuate e potere quindi perfezionare il dato quantitativo della RM. Un primo passo potrebbe essere quello di valutare la stessa apparecchiatura RM in centri diversi per poi procedere a confronti tra RM di venditori differenti. Inoltre il dato dovrebbe essere misurato tenendo conto anche di fattori esterni, come ad esempio la temperatura, che potrebbero portare ad errori sistematici nelle misure.

Questo lavoro di tesi infine sottolinea anche l'importante ruolo dell'Esperto in Fisica Medica nell'ambito del programma dell'assicurazione della qualità per le recenti tecniche di acquisizione di diffusione e di spettroscopia, ancora prive di protocolli di garanzia della qualità standardizzati. Inoltre mette in evidenza il ruolo di *trait d'union* ricoperto all'interno del gruppo multidisciplinare (composto dal Radiologo, dall'Urologo e dall'Anatomo-patologo) costituito

presso l'A.O.E. Cannizzaro nell'ambito dello studio sulla Risonanza Magnetica multiparametrica della prostata.

Bibliografia

1. Hoeks CCM a, Barentsz JJO, Hambrock T, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology* [Internet]. 2011;261:46–66. Available from: [http://radiology.cornfeld.org/MRI/articles/Prostate Cancer Multiparametric MR Imaging for Detection Localization and Staging.pdf](http://radiology.cornfeld.org/MRI/articles/Prostate%20Cancer%20Multiparametric%20MR%20Imaging%20for%20Detection%20Localization%20and%20Staging.pdf) \n<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931141>
2. Mansfield P, Maudsley AA. Medical imaging by NMR. *Br J Radiol.* 1977;50:188–194.
3. Suwanwelaa N, Phanuphak P, Phanthumchinda K, et al. Magnetic resonance spectroscopy of the brain in neurologically asymptomatic HIV-infected patients. *Magn Reson Imaging.* 2000;18:859–865.
4. Young IR, Hall AS, Pallis CA, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1981;2:1063–1066. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6118521>
5. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, et al. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Hear J* [Internet]. 2006;27:2879–2888. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17088316> \n<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/27/23/2879.full.pdf>
6. Bartella L, Morris E a, Dershaw DD, et al. Proton MR spectroscopy with choline peak as malignancy marker improves positive predictive value for breast cancer diagnosis: preliminary study. *Radiology.* 2006;239:686–692.
7. Chen X, Moore MO, Lehman CD, et al. Combined use of MRI and PET to monitor response and assess residual disease for locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acad Radiol.*

2004;11:1115–1124.

8. Rowlinson * JS. The Maxwell–Boltzmann distribution. *Mol Phys*. 2005;103:2821–2828.
9. Carr H, Purcell E. Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments. *Phys Rev* [Internet]. 1954;94:630–638. Available from: http://prola.aps.org/abstract/PR/v94/i3/p630_1
<http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.94.630>
10. Associazione italiana dei registri tumori (AIRTUM) [Internet]. Available from: <http://www.registri-tumori.it/cms/>
11. Il tumore alla prostata [Internet]. Available from: <http://www.siu.it/contents/view/98>
12. Verrazzani L. Teoria dei segnali determinati. Editore EU, editor. 1990.
13. Selman SH. The McNeal prostate: A review. *Urology*. 2011. page 1224–1228.
14. Rosenkrantz AB, Verma S, Turkbey B. Prostate cancer: top places where tumors hide on multiparametric MRI. *AJR. Am. J. Roentgenol*. 2015. page W449–W456.
15. AIME S, BOTTA M, TERRENO E. Gd(III)-BASED CONTRAST AGENTS FOR MRI. *Adv. Inorg. Chem*. 2006. page 173–237.
16. McRobbie D et al. MRI: From Picture to Proton. *Health Phys*. 2003.
17. Nowick JS, Khakshoor O, Hashemzadeh M, et al. DSA: a new internal standard for NMR studies in aqueous solution. *Org Lett* [Internet]. 2003;5:3511–3513. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12967312>
18. Caivano R, Cirillo P, Balestra A, et al. Prostate cancer in magnetic resonance imaging: diagnostic utilities of spectroscopic sequences. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012;56:606–616.
19. Bharti SK, Roy R. Quantitative ¹H NMR spectroscopy. *TrAC - Trends Anal. Chem*. 2012. page 5–26.

20. Mueller-Lisse UG, Scherr MK. Proton MR spectroscopy of the prostate. *Eur J Radiol.* 2007;63:351–360.
21. Platzek I, Borkowetz A, Toma M, et al. Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging at 3 T: Failure of Magnetic Resonance Spectroscopy to Provide Added Value. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25938212>
22. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging.* 1999;9:53–60.
23. Gauvain KM, McKinstry RC, Mukherjee P, et al. Evaluating pediatric brain tumor cellularity with diffusion-tensor imaging. *Am J Roentgenol.* 2001;177:449–454.
24. Guo Y, Cai Y-Q, Cai Z-L, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2002;16:172–178. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12203765>
25. Kuchel PW, Nagashima K, et al. Stejskal-tanner equation derived in full. *Concepts Magn Reson Part A Bridg Educ Res.* 2012;40 A:205–214.
26. Lee KC, Sud S, Meyer CR, et al. An imaging biomarker of early treatment response in prostate cancer that has metastasized to the bone. *Cancer Res.* 2007;67:3524–3528.
27. Giles SL, Morgan VA, Riches SF, et al. Apparent diffusion coefficient as a predictive biomarker of prostate cancer progression: Value of fast and slow diffusion components. *Am J Roentgenol.* 2011;196:586–591.
28. Oon SF, Pennington SR, Fitzpatrick JM, et al. Biomarker research in prostate cancer-towards utility, not futility. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2011;8:131–138. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2011.11>
29. Bassar PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: Theory, experimental design

and data analysis - A technical review. NMR Biomed. 2002. page 456–467.

30. Sehny J V, Banks A, Ackerman JJH, et al. Importance of intracellular water apparent diffusion to the measurement of membrane permeability. Biophys J [Internet]. 2002;83:2856–2863. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495\(02\)75294-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495(02)75294-6)
31. Reimer P, Saini S, Hahn PF, et al. Clinical application of abdominal echoplanar imaging (EPI): optimization using a retrofitted EPI system. J Comput Assist Tomogr. 1994;18:673–679.
32. Sanità M della. DECRETO MINISTERIALE 2 agosto 1991: Autorizzazione alla installazione ed uso di apparecchiature diagnostiche a risonanza magnetica.
33. AIFM. Raccomandazioni per l'assicurazione di qualità in risonanza magnetica. 2004.
34. Lerski RA, de Certaines JD. II. Performance assessment and quality control in MRI by Eurospin test objects and protocols. Magn Reson Imaging. 1993;11:817–833.
35. Lerski RA. III. Trial of modifications to Eurospin MRI test objects. Magn Reson Imaging. 1993;11:835–839.
36. National Electrical Manufacturers Association. Determination of Slice thickness in diagnostic magnetic resonance images. Stand Publ MS 5. 1992;
37. Ronald R, Axel L. Quality assurance methods and phantoms for Magnetic Resonance Imaging: Report of AAPM Nuclear Magnetic Resonance Task Group n°1. Med Phys. 1989;17:287–295.
38. Belli G, Busoni S, Ciccarone A, et al. Quality assurance multicenter comparison of different MR scanners for quantitative diffusion-weighted imaging. J Magn Reson Imaging. 2015;
39. Zhu T, Hu R, Qiu X, et al. Quantification of accuracy and precision of multi-center DTI measurements: A diffusion phantom and human brain

- study. *Neuroimage*. 2011;56:1398–1411.
40. Sasaki M, Yamada K, Watanabe Y, et al. Variability in absolute apparent diffusion coefficient values across different platforms may be substantial: a multivendor, multi-institutional comparison study. *Radiology*. 2008;249:624–630.
 41. Tofts PS, Lloyd D, Clark C a, et al. Test liquids for quantitative MRI measurements of self-diffusion coefficient in vivo. *Magn Reson Med*. 2000;43:368–374.
 42. Lavdas I, Behan KC, Papadaki A, et al. A phantom for diffusion-weighted MRI (DW-MRI). *J Magn Reson Imaging*. 2013;38:173–179.
 43. Chenevert TL, Ivancevic MK, et al. Diffusion coefficient measurement using a temperature-controlled fluid for quality control in multicenter studies. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34:983–987.
 44. Mattiello J, Basser PJ, LeBihan D. Analytical Expression for the b Matrix in NMR Diffusion Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson*. 1994;Series A 1:131–141.
 45. Jones DK, Basser PJ. “Squashing peanuts and smashing pumpkins”: How noise distorts diffusion-weighted MR data. *Magn Reson Med*. 2004;52:979–993.
 46. Jones DK. Precision and accuracy in diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging*. 2010;21:87–99.
 47. De Santis S, Evans CJ, Jones DK. RAPID: A routine assurance pipeline for imaging of diffusion. *Magn Reson Med*. 2013;70:490–496.
 48. Newitt DC, Tan ET, Wilmes LJ, et al. Gradient nonlinearity correction to improve apparent diffusion coefficient accuracy and standardization in the American college of radiology imaging network 6698 breast cancer trial. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42:908–919.
 49. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med [Internet]*. 2009;50 Suppl 1:122S – 50S. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403881>

50. Bovée WMMJ, Keevil SF, Leach MO, et al. Quality assessment in in vivo NMR spectroscopy: II. A protocol for quality assessment. EEC concerted research project. *Magn Reson Imaging*. 1995;13:123–129.
51. Weissleder R, Salamipour H, Wittenberg J, et al. *Primer of Diagnostic Imaging*. 2003.
52. AIOM, CCM, AIRTUM. *I numeri del cancro in Italia*. 2014.
53. De Luca M, Giannini V, Vignati A, et al. A fully automatic method to register the prostate gland on T2-weighted and EPI-DWI images. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. 2011. page 8029–8032.
54. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, et al. Prostate-specific antigen. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 1999;9:83–93. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X98900864>
55. Heesakkers RAM, Jager GJ, Hövels AM, et al. Prostate cancer: detection of lymph node metastases outside the routine surgical area with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. *Radiology* [Internet]. 2009;251:408–414. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19401573>
56. Jones JS, Patel A, Schoenfield L, et al. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol*. 2006;175:485–488.
57. Puech P, Betrouni N, Makni N, et al. Computer-assisted diagnosis of prostate cancer using DCE-MRI data: design, implementation and preliminary results. *Int J Comput Assist Radiol Surg* [Internet]. 2009;4:1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033597>
58. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1228–1242.
59. Ashman JB, Zelefsky MJ, Hunt MS, et al. Whole pelvic radiotherapy for

- prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:765–771.
60. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, et al. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2010;116:5226–5234.
 61. Wang D, Lawton C. Pelvic Lymph Node Irradiation for Prostate Cancer: Who, Why, and When? *Semin Radiat Oncol*. 2008;18:35–40.
 62. Gillessen S, Omlin A, Attard G, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* [Internet]. 2015;26:1589–1604. Available from: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/26/8/1589.abstract>
 63. Girouin N, Mége-Lechevallier F, Tonina Senes A, et al. Prostate dynamic contrast-enhanced MRI with simple visual diagnostic criteria: Is it reasonable? *Eur Radiol*. 2007;17:1498–1509.
 64. Kumar R, Nayyar R, Kumar V, et al. Potential of Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Predicting Absence of Prostate Cancer in Men With Serum Prostate-Specific Antigen Between 4 and 10 ng/mL: A Follow-up Study. *Urology*. 2008;72:859–863.
 65. Villeirs GM, Meerleer GO De, Visschere PJ De, et al. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: A single-institution experience of 356 patients. *Eur J Radiol* [Internet]. 2009;6–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.08.007>
 66. Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, et al. Magnetic Resonance Imaging Guided Prostate Biopsy in Men With Repeat Negative Biopsies and Increased Prostate Specific Antigen. *J Urol*. 2010;183:520–528.
 67. Hambrock T, Hoeks C, Hulsbergen-Van De Kaa C, et al. Prospective assessment of prostate cancer aggressiveness using 3-T diffusion-

- weighted magnetic resonance imaging-guided biopsies versus a systematic 10-core transrectal ultrasound prostate biopsy cohort. *Eur Urol*. 2012;61:177–184.
68. Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, et al. Prostate cancer: 1HMRS-DCEMR at 3 T versus [(18)F]choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *Eur J Radiol*. 2012;81:700–708.
 69. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol*. 2009;19:761–769.
 70. Pasquier D, Hugentobler A, Masson P. Which imaging methods should be used prior to salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer? *Cancer Radiother* [Internet]. 2009;13:173–181. Available from: <http://search.proquest.com/professional/docview/602942103?accountid=138685>
 71. Röthke M, Blondin D, Schlemmer H-P, et al. [PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate]. *Rofo* [Internet]. 2013;185:253–261. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404430>
 72. Caivano R, Rabasco P, Lotumolo A, et al. Comparison between Gleason score and apparent diffusion coefficient obtained from diffusion-weighted imaging of prostate cancer patients. *Cancer Invest* [Internet]. 2013;31:625–629. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138289>
 73. Riches SF, Payne GS, Morgan VA, et al. Multivariate modelling of prostate cancer combining magnetic resonance derived T2, diffusion, dynamic contrast-enhanced and spectroscopic parameters. *Eur Radiol*. 2015;25:1247–1256.
 74. Rosenkrantz AB, Kim S, Campbell N, et al. Transition zone prostate

- cancer: Revisiting the role of multiparametric MRI at 3 T. *Am J Roentgenol*. 2015. page W266–W272.
75. Valentini AL, Gui B, D'Agostino GR, et al. Locally advanced prostate cancer: three-dimensional magnetic resonance spectroscopy to monitor prostate response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84:719–724.
 76. D.Lgs. 46/1997.
 77. AIFM. Linee guida per la progettazione, acquisizione, implementazione e gestione di un sistema RIS/PACS. 2003.
 78. Samei E, Badano A, Chakraborty D, et al. Assessment of display performance for medical imaging systems: executive summary of AAPM TG18 report. *Med Phys*. 2005;32:1205–1225.
 79. Basu S, Zaidi H, Holm S, et al. Quantitative Techniques in PET-CT Imaging. *Curr Med Imaging Rev*. 2011;7:216–233.
 80. Podo F, Bovee WMMJ, Decertaines J, et al. Quality Assessment in in-Vivo Nmr-Spectroscopy .1. Introduction, Objectives, and Activities. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 1995;13:117–121. Available from: <Go to http://ac.els-cdn.com/0730725X9400087J/1-s2.0-0730725X9400087J-main.pdf?_tid=160b107a-58ea-11e2-bafc-00000aacb360&acdnat=1357577499_046efc62a5044aa6629af57ec72c289c
 81. Leach MO, Collins DJ, Keevil S, et al. Quality assessment in in vivo NMR spectroscopy: III. Clinical test objects: Design, construction, and solutions. *Magn Reson Imaging*. 1995;13:131–137.
 82. Keevil SF, Barbiroli B, Collins DJ, et al. Quality assessment in in vivo NMR spectroscopy: IV. A multicentre trial of test objects and protocols for performance assessment in clinical NMR spectroscopy. *Magn Reson Imaging*. 1995;13:139–157.
 83. Howe FA, Canese R, Podo F, et al. Quality Assessment in in-Vivo Nmr-

Spectroscopy .5. Multicenter Evaluation of Prototype Test Objects and Protocols for Performance Assessment in Small-Bore MRS Equipment. Magn Reson Imaging [Internet]. 1995;13:159–167. Available from: <Go to ISI>://A1995PY58200019\nhttp://ac.els-cdn.com/0730725X9400091G/1-s2.0-0730725X9400091G-main.pdf?_tid=2e918ade-58ea-11e2-858e-00000aacb35d&acdnat=1357577540_2e0c3c14c21ae2341ae1c4f721dc89e5

84. <http://www.jmrui.eu/>.
85. De Groot MH, Schervish MJ. Probability and Statistics. 4th ed. Pearson, editor. 2011.
86. Yokomizo Y, Miyoshi Y, Nakaigawa N, et al. Free PSA/total PSA ratio increases the detection rate of prostate cancer in Twelve-core biopsy. Urol Int. 2009;82:280–285.
87. [Internet]. Available from: www.medcalc.org

Ringraziamenti

Giunti al termine di un lungo percorso di specializzazione è molto importante per me dedicare uno spazio a chi, con diversi ruoli, è stato fondamentale per ottenere questo bellissimo risultato, all'interno dell'A.O.E. Cannizzaro.

Ringrazio la mia tutor, Lucia, ed il mio responsabile, Gabriella, che nel febbraio del 2013 mi hanno accolto all'interno della U.O.S. di Fisica Sanitaria e mi hanno permesso di imparare tanto in un mondo a me sconosciuto fino ad allora. Ma le ringrazio ancor di più per il rapporto umano venutosi a creare, per nulla scontato in un approccio con degli studenti. Mi sono sentito sin da subito come a casa negli oltre 3 anni passati in reparto e queste sono le vere sensazioni che restano per sempre nella memoria.

Ringrazio inoltre tutti gli altri componenti del Team della Fisica Sanitaria: Giorgio, che è sempre stato decisivo nel mio percorso di crescita professionale, concluso anche con il ruolo di correlatore di questo lavoro di tesi; Salvo e Valeria, per avermi aiutato nel mondo dell'Esperto in Fisica Medica in Radioterapia. Anche per loro però il ringraziamento va oltre la dimensione professionale, ed il fatto di permettermi di citarli tutti direttamente per nome e non in maniera "istituzionale" non è casuale.

Riguardo al mio periodo di tesi ringrazio il mio relatore universitario, il prof. G. Politi, per l'aiuto mostratomi nella rivisitazione di tutto il manoscritto, ed estendo il ringraziamento anche a tutti i componenti della Scuola di Specializzazione, di cui il prof. G. Politi è attualmente vice-direttore.

Ringrazio per la sua collaborazione cruciale il dott. A. Garufi, mio correlatore. Il lavoro svolto insieme a lui nella rivisitazione di tutti i pazienti della casistica di questa tesi è stato complesso e dispendioso in termini di tempo, ma grazie alla sua simpatia è stato piacevole nonostante il grosso impegno.

Ringrazio anche il primario della U.O.C. di Neuroradiologia, dott. C. Cristaudo, che mi ha autorizzato e supportato nell'utilizzo della RM 3T sita nel suo reparto

per tutto il periodo di tesi, ed il dott. G. Priolo, collega del dott. A. Garufi, per i preziosi consigli forniti per interpretare il complicato mondo della RM della prostata.

Riguardo al mio periodo di tirocinio ringrazio i primari della Diagnostica per Immagini, dott. D. Patanè, della Medicina Nucleare, dott. M. Ippolito, e della Radioterapia, dott. F. Marletta, che mi hanno permesso con assoluta libertà di frequentare i loro reparti per potere imparare in tutte le situazioni che coinvolgono principalmente il lavoro dell'Esperto in Fisica Medica.

La quotidianità degli oltre 3 anni passati all'interno di questa struttura ospedaliera è stata sempre piacevole e mai noiosa grazie alla presenza di alcune persone che voglio citare: i miei colleghi e amici specializzandi Francesco, Giacomo e Pietro; i vecchi colleghi specializzandi Daniele e Marco; le nuove conoscenze come Stefania e le vecchie ma sempre più gradite amicizie universitarie come Tiziana; il "professore" Fabrizio, con cui abbiamo condiviso tantissimi momenti dentro e fuori dall'ospedale. Spero, ma ne sono convinto, che questi rapporti continuino al di là della conclusione di questa esperienza.

Infine, ma solo perché sono i più importanti, ringrazio la mia famiglia che mi ha sempre sostenuto nel corso della mia lunga esperienza universitaria, iniziata da maturando scientifico nel 2006 e degnamente conclusa con questo traguardo. Soprattutto nel periodo dal 2013 al 2015 il loro supporto è stato fondamentale visto l'incidente di percorso accadutomi durante quei 2 lunghissimi anni, ma poi brillantemente superato.

In quei 2 anni sono state decisive anche tutte le altre persone citate sinora nel superamento di tutti i problemi, per il loro supporto morale e pratico, ed io sono convinto che i risultati si possano ottenere solo grazie al contributo di tutti.

A questo proposito voglio concludere citando una frase di Jacob Riis, critico di fine '800, in cui credo fermamente:

"Quando nulla sembra aiutarti, mi piace guardare uno spaccapietre e come martella la sua roccia, forse anche cento volte senza mai avvertire anche una

piccola crepa. Poi al centunesimo colpo, la pietra si spacca in due. E io so che non è stato l'ultimo colpo a spaccarla ma tutti quelli che ci sono stati prima.”